

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 152

**MALADIE PERIODIQUE
ET SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE**
**(A propos de 17 cas de maladie périodique dont
3 associés à une spondylarthrite ankylosante).**

Travail du Service de Rhumatologie de l'hôpital des Charpennes
(Professeur E. LEJEUNE, Professeur M. BOUVIER)
et du Centre de Transfusion Sanguine de LYON
(Laboratoire d'Histocompatibilité : Docteur H. BETUEL).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 19 Avril 1977

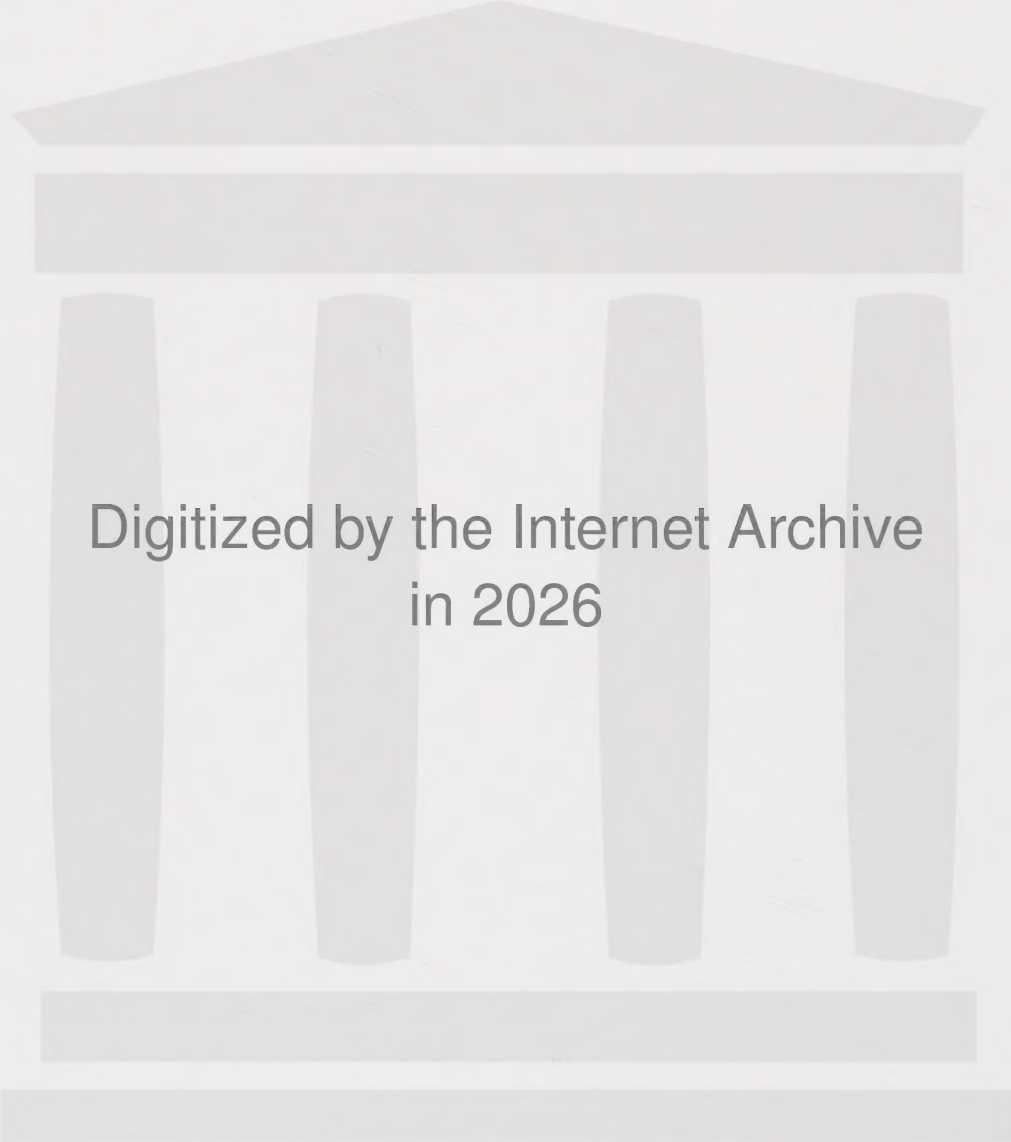
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Chantal DAUDENS

née le 8 Septembre 1950

à CHAMBERY (Savoie)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554215_0017

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N°

**MALADIE PERIODIQUE
ET SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE**

**(A propos de 17 cas de maladie périodique dont
3 associés à une spondylarthrite ankylosante).**

Travail du Service de Rhumatologie de l'hôpital des Charpennes
(Professeur E. LEJEUNE, Professeur M. BOUVIER)
et du Centre de Transfusion Sanguine de LYON
(Laboratoire d'Histocompatibilité : Docteur H. BETUEL).



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 19 Avril 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Chantal DAUDENS

née le 8 Septembre 1950

à CHAMBERY (Savoie)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1975 - 76

MALADIE PÉRIODIQUE
ET SPONDYLOARTRITE ANKYLOSANTE
(A propos de 17 cas de malades pédiatriques dont
3 associés à une spondylarthrite ankylosante).
Travail du Service de Rhumatologie de l'Hôpital des Enfants
(Professeur E. LÉLIEUX, Professeur M. BOUVIER)
et du Centre de Transfusion Sanguine de LYON
(Laboratoire d'Histocompatibilité : Docteur M. BÉTELL)



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 16 Avril 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Chantal DAUDENS

née le 6 Septembre 1950

à CHAMBERY (Savoie)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN

Vice Président : Pr. E. ELBAZ

Deuxième vice-Président : M. PONCET

Troisième vice-Président : M. BONNET

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. Le Docteur B. SALLE (MCA)

ALEXIS-CARREL : Directeur M. Le Professeur R. MORNE

SUD-OUEST : Directeur M. Le Professeur J. NORMAND

LYON-NORD : Directeur M. Le Docteur J.P. NEIDHARDT

Directeur Honoraire : M. Le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. Le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. Le Docteur A. MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : M. Le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. Le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : M. Le Pr. R. GUILLET

Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : M. Le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur : M. Le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : M. Le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : M. Le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Mle Le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : M. Le Pr. B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur M.J. GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. Le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur E. LEJEUNE

Assesseurs: Monsieur le Professeur G. VIGNON

Monsieur le Professeur M. BOUVIER

Monsieur le Professeur Agrégé P. MEUNIER

Monsieur le Docteur H. BETUEL

A mes parents

A toute ma famille

A tous mes amis.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur E.LEJEUNE

Nous le remercions de nous avoir confié ce travail.

Au cours des semestres passés dans son service, nous avons pu apprécier ses immenses qualités humaines, et sa conception de la Rhumatologie, qui en fait une spécialité du plus haut niveau médical. Elles ont été à l'origine de notre détermination.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre profonde gratitude et notre respectueux attachement.

A NOS JUGES,

Monsieur le Professeur G. VIGNON

Nous avons eu le privilège de bénéficier de son enseignement durant cette année, et avons pu apprécier l'étendue de son savoir.

Nous le remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur M. BOUVIER

Nous admirons sa profonde connaissance de la Rhumatologie et son sens du malade. Nous lui sommes reconnaissante de l'accueil chaleureux qu'il nous a toujours réservé, et sommes heureuse de le compter parmi nos juges.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici nos sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé P. MEUNIER

Nous apprécions son dynamisme et la clarté de son enseignement.

Il nous a réservé le meilleur accueil lorsque nous lui avons demandé de bien vouloir juger ce travail.

Qu'il nous permette de le remercier et de l'assurer de notre plus vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur H. BETUEL

Nous avons eu le privilège de bénéficier de son aide efficace dans la réalisation de ce travail. La rigueur dont il a fait preuve nous a été particulièrement profitable.

Il nous a toujours accueillie avec sympathie, nous lui en sommes très reconnaissante.

A Monsieur le Docteur A. DAUMONT

Il nous a beaucoup aidée au cours de l'élaboration de ce travail. Ses conseils et ses encouragements nous ont été particulièrement précieux.

Nous lui disons ici notre estime et nous lui exprimons nos plus vifs remerciements.

Nous tenons à remercier vivement :

- Madame N. BONIN
- Madame A.C. ORTIZ

Nous remercions également le service de génétique de
l'Hôtel-Dieu (service du Professeur ROBERT).

INTRODUCTION

L'association Maladie Périodique (=M.P.) et Spondylarthrite Ankylosante (=S.A.) a été décrite pour la première fois par SHAHIN (14) en 1960 et a été signalée depuis à plusieurs reprises dans la littérature.

Ce travail repose sur l'étude de 18 observations de MP dont 3 associées à une SA, et sur une revue de la littérature concernant la MP qui nous a permis de colliger 38 cas associant MP et SA.

Nous étudions d'abord les signes cliniques, biologiques et radiologiques, les problèmes diagnostiques, l'évolution et le traitement, puis nous envisageons les problèmes nosologiques et étiopathogéniques posés par ces observations à la faveur des données de la littérature et d'une étude systématique des articulations sacro-iliaques et du groupe H.L.A. dans les observations que nous avons pu recueillir en milieu hospitalier.*

* Nous remercions très vivement :

Le Professeur P. MONNET

Le Professeur R. FRANCOIS

Le Professeur J. TRAEGER

Le Professeur Agr. P. ZECH

qui ont bien voulu nous confier leurs observations pour la réalisation de ce travail.

HISTORIQUE

L'étude de la Maladie Périodique débute en 1816 où HEBERDEN remarque le premier l'association accès fébriles, manifestations articulaires et abdominales douloureuses.

En 1895 OSLER décrit les signes cutanés parfois associés à la maladie.

En 1908 JANEWAY et MOSENTHAL publient un cas sur un "Syndrome Paroxystique Inhabituel" (43).

Puis en 1930, cette triade est étudiée chez un arménien par ALT et BARBER.

ALTHAUSEN en 1937 note le caractère familial et l'albuminurie transitoire (1).

En 1945, SIEGAL, s'attachant à la forme abdominale, propose le terme de "Peritonite Paroxystique Bénigne".

REIMANN, en 1949, donne à cette maladie le nom de "Maladie Périodique" ("Periodic Disease") qui reste d'usage en France.

En 1951, MAMOU et CATTAN rapportent les premières observations françaises tout en donnant une description plus précise et en mettant l'accent sur les complications rénales cliniques, évoquant la possibilité d'une amylose rénale. Ils proposent le terme "d'épanalepsie", en 1953, et confirment l'existence histopathologique de l'amylose.

Puis les observations se multiplient :

P. MONNET rapporte les premiers cas lyonnais en 1956 (57).

En 1957, SIGUIER l'inclut dans les "Maladies Vedettes" (76) et HELLER propose le terme de "Familial Mediterranean Fever" ou "Fièvre Familiale Méditerranéenne", rappelant ainsi le caractère génétique de la maladie, sa prédominance géographique, et l'élément le plus constant du trépied : la fièvre.

En 1961 EHRENFELD la dénomme "Polysérite Récidivante" (26) et SIEGAL "Polysérite Familiale Paroxystique" en 1964 (75).

On tente d'expliquer la pathogénie (52) (après constatation de l'élévation des taux plasmatique et urinaire d'étiocolanolone au cours de certaines maladies périodiques) et divers traitements sont essayés, avec plus ou moins de succès, tels que les régimes pauvres en hydrate de carbone et en lipides, les antihistaminiques, les antibiotiques, les vitamines, les corticoïdes, les oestrogènes, la progesterone, les antimalariques et le clofibrate.

Les nombreuses études en grande série, françaises, israéliennes, américaines, de ces dernières années ont permis de dégager les critères essentiels de diagnostic : SOHAR et HELLER en 1967 (470 cas en Israël), MAMOU en 1970 (520 cas), ARMENIAN en 1973 (120 cas au Liban), SCHWABE en 1974 (100 cas).

Elles ont soulevé l'hypothèse d'une pathogénie génétique ont montré la valeur diagnostic et pronostic des biopsies gingivales et rectales, et ont essayé de nouveaux traitements, par la colchicine en particulier.

Parmi les symptômes révélateurs, les manifestations articulaires prennent une place importante. Les thèses de SEBAOUN (72), IDEE (41), DESFONDS (22), MOURAD (58), les différentes publications de CATTAN et MAMOU (16), BENHANOU (6), SHAHIN (74), HELLER (39), et surtout de CAMUS, LIEVRE (47), LAMBERT, CAROIT, de SEZE, LEQUESNE (13), ISEMEIN (42), MAKIN (50), HERNESS (40), ont apporté une mise au point concernant ces signes articulaires. Classiquement, l'accès articulaire, sous forme d'arthralgies, de mono ou oligoarthrites, guérit sans séquelle clinique ou radiologique. Toutefois, des tableaux de rhumatismes inflammatoires chroniques touchant essentiellement les

hanches, les genoux et les chevilles ont été décrits.

- Dès leurs premières publications, CATTAN en 1951 et BENHAMOU en 1954 avaient cité l'exemple d'une Maladie Périodique laissant comme séquelle un enraidissement de hanche.

- En 1953, SIGUIER signale un cas prenant l'aspect d'une polyarthrite rhumatoïde.

- Les signes radiologiques ont été bien décrits par HELLER en 1966.

Ces dernières années, l'accent a été mis sur l'atteinte des articulations sacro-iliaques et du rachis lombaire.

- SHAHIN en 1960 décrit le premier cas de pelvispondylite au cours d'une Maladie Périodique (74).

Cette association va alors être à l'origine de plusieurs publications : DILSEN en 1963 (23) et 1973 (24), puis ISEMEIN en 1964 (42), CAMUS en 1965 (11) (Thèse d'IDEE), HELLER en 1966 (39) puis CAROIT et LEQUESNE en 1968 (13), DESFONDS (22), EISINGER en 1970 (28).

OBSERVATIONS PERSONNELLES

I - ASSOCIATIONS MALADIE PERIODIQUE ET SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE.

OBSERVATION N°1

Monsieur BOUA... Jean Jacques est hospitalisé le 8 octobre 1974, à l'âge de 26 ans, dans le service du Professeur LEJEUNE pour un tableau de spondylarthrite ankylosante évoluant dans le cadre d'une maladie périodique.

Né à Oran, de parents israélites indemnes de toute tare, il a une soeur en bonne santé et un frère également atteint de maladie périodique (observation n°2). Il est célibataire.

L'histoire de ce malade pose plusieurs problèmes :

1) Celui d'une maladie périodique indiscutable, avec depuis l'enfance plusieurs poussées fébriles pseudo-palustres accompagnées, tantôt de douleurs abdominales (intervention à l'âge de 2 ans pour suspicion d'occlusion), tantôt d'atteintes articulaires fluxionnaires (chevilles, genoux) tantôt de nuqualgies et de douleurs thoraciques avec sensations d'étouffement.

Ces crises durent en moyenne 3 ou 4 jours.

Elles se reproduisent 2 à 3 fois par an.

La rate est palpable lors de ces crises.

2) A ce tableau de maladie périodique se surajoutent progressivement d'autres manifestations articulaires avec apparition

- à l'âge de 20 ans de sacralgies gauches ayant duré plusieurs mois

- à l'âge de 21 ans de talalgies bilatérales

- à l'âge de 25 ans de cervicalgies avec impression d'enraidissement progressif du rachis.

- à l'âge de 26 ans (juin 1974) des douleurs au pli de l'aîne et de la fesse gauches avec progressivement impotence du membre inférieur gauche, ayant motivé l'hospitalisation.

A l'entrée en octobre 1974, il existe une importante limitation de la hanche gauche (flexion : 90°, abduction : 20°, rotation externe : 15°, adduction, extension et rotation interne nulles).

Par ailleurs, la mise en tension des articulations sacro-iliaques est douloureuse ; l'indice de Schober est à 10-14 cm, l'ampliation thoracique est de 5 cm, la distance menton-sternum est de 3,5 cm avec limitation des rotations de la colonne cervicale.

Le reste de l'examen est normal.

Les radiographies mettent en évidence (en octobre 1974)

- une sacro-iliite bilatérale (stade II de FORESTIER) avec interligne mal visible paraissant par endroits élargi avec des bords irréguliers, et condensations des berges prédominant sur le versant iliaque.

- une atteinte de la hanche gauche avec ostéoporose régionale d'aspect homogène, pincement global de l'interligne et irrégularités des surfaces articulaires notamment cotyloïdienne.

- le rachis dorso-lombaire ne présente pas d'anomalies évocatrices mais quelques minimes séquelles d'épiphysite.

- au niveau du rachis cervical, il existe une syndesmophytose antérieure, complète en C3-C4 et débutante en C5-C6.

Sur des clichés antérieurs apportés par le malade, en 1959, il n'existe aucun signe de coxite ni de sacro-iliite mais en 1966 les sacro-iliaques sont déjà pathologiques avec irrégularités et condensation de la berge iliaque.

Ce tableau permet d'affirmer la spondylarthrite ankylosante. L'interrogatoire ne révèle ni dermatose, ni épisodes d'urétrite ou d'iritis. Il n'y a pas de troubles digestifs.

Les examens biologiques montrent :

- une vitesse de sédimentation à 115 mm à la première heure.

- GR : 4 300 000/mm³

- GB : 8500/mm³ (dont 55% de polynucléaires et 45% de lymphocytes et monocytes).

- plaquettes : 350 000/mm³

- hémoglobine : 10,7 g/l et HCM à 24 picogrammes.

- fibrinogène : 6,30 g/l.

- fer sérique : 50 μ g/100 ml avec IBC à 250 Ug/100 ml et coefficient de saturation à 20%.

- prothrombine : 78%.

- Il n'y a pas de cellules LE

- Les tests du Latex et Waaler Rose sont négatifs.

- Le taux d'anticorps antinucléaires d'aspect homogène est de 1/256 ; il n'y a pas d'anticorps anti-ADN.

- Les taux d'anticorps antistreptococciques sont normaux (ASL : 120 unités ; ASH inférieur à 5000 U. TRU ; ASK : 2 fois le taux normal).

- L'électrophorèse des protéines sériques montre un taux de protéines totales à 76,5 g/l avec diminution de l'albumine (45%) et nette augmentation des globulines α_1 (6%) α_2 (14%) et γ (23%).

L'examen oculaire est normal.

Le groupage tissulaire H.L.A. est A2/B5 - B18.

3) Le troisième problème est représenté par l'existence d'une protéinurie chronique de l'ordre de 0,20 g/l sans hématurie ni modification de l'urée sanguine (0,26g/l) et de la créatinine sérique (12,5 mg/l) avec clearance de la créatinine endogène à 103 ml/mn. L'immuno-électrophorèse

montre un trouble net de la perméabilité glomérulaire.

Cette protéinurie associée à une maladie périodique a fait suspecter la possibilité d'une amylose débutante, comme cela est classique dans la maladie périodique, mais l'interrogatoire révèle que le malade a fait dans l'enfance plusieurs épisodes indiscutables de néphrite post-angineuse. C'est au cours de la troisième poussée qu'est apparue la protéinurie. Il semble donc s'agir d'une protéinurie séquellaire d'une néphrite plutôt qu'une amylose. La biopsie rectale est d'ailleurs normale (coloration au Rouge Congo, en lumière polarisée, et épreuve à la Thioflavine T négatives).

Sur le plan pratique, le malade est traité par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (la butazolidine est exclue en raison de l'atteinte rénale), par les antalgiques et par la kinésithérapie active.

Au bout de 3 mois, l'état clinique est satisfaisant avec disparition complète des douleurs, marche normale, et récupération de 15° à 20° dans tous les mouvements de la hanche gauche. La vitesse de sédimentation reste accélérée à 55 mm.

De janvier 1975 à octobre 1975, le malade revient plusieurs fois en consultation pour des poussées inflammatoires régressives des 2 chevilles et de l'articulation temporo-maxillaire droite. La vitesse de sédimentation reste aux alentours de 35 mm.

En novembre 1975, une reprise douloureuse au niveau de la hanche gauche et des chevilles motive une nouvelle hospitalisation :

- l'examen montre une accentuation de la limitation de la hanche gauche (flexion : 90° ; abduction, adduction, rotations et extension nulles). Il n'y a pas de flessum.

Les chevilles sont chaudes et douloureuses, mais non limitées. L'indice de Schober est à 10-13 cm. La distance menton-sternum à 3 cm, l'ampliation thoracique à 6 cm.

- les radiographies montrent une fusion totale de la sacro-iliaque droite (stade III), la gauche étant inchangée. Au niveau de la hanche gauche, il y a une accentuation du pincement et apparition d'érosions. Il y a également une ébauche de "collerette" ostéophytique sur le pourtour de la tête fémorale gauche.

- il existe également une périostite calcanéenne bilatérale.

- la vitesse de sédimentation est à 121 mm, le fer sérique à 20 µg/100 ml avec coefficient de saturation à 8%. L'électrophorèse et les fonctions rénales sont inchangées.

Cette poussée dure un mois.

De janvier 1976 à mai 1976, le malade ne souffre pas. L'état de la hanche gauche est stationnaire.

En mai 1976 se produit une poussée douloureuse de la colonne dorsale, de la hanche gauche et de la 2ème métatarsophalangienne gauche, suivie de violentes douleurs abdominales. L'indice de Schober est à 10-14 cm, l'ampliation thoracique à 4 cm, la distance menton-sternum est de 2 cm ; la vitesse de sédimentation reste à 102 mm.

En dépit du traitement anti-inflammatoire important (Naproxène, acide acétylsalicylique, kétoprofène, puis adjonction de Colchicine : 1 mg/j), la poussée inflammatoire de la hanche gauche se prolonge : en octobre 1976, les douleurs sont importantes, nocturnes, interdisant pratiquement l'appui. Le handicap fonctionnel est important : périmètre de marche à 200 m avec cannes. La raideur est presque totale : seul persiste un léger degré de flexion à 70°.

La vitesse de sédimentation reste accélérée entre 85 et 115 mm.

L'activité professionnelle est impossible et le malade devenu dépressif, réclame une intervention chirurgicale. Devant la sévérité du tableau, malgré le risque à long terme compte tenu de l'âge (28 ans), une arthroplastie totale de la hanche gauche est donc pratiquée en novembre 1976. Les résultats immédiats sont satisfaisants.

En somme, maladie périodique typique apparue dans l'enfance chez un jeune homme israélite, né au Maroc (associant douleurs abdominales, articulaires et crises fébriles régressives) avec constitution à l'âge de 20 ans d'un tableau de spondylarthrite ankylosante avec cliniquement : talalgies, douleurs et raideur rachidiennes, douleurs et enraidissement importants de la hanche gauche, et radiologiquement : syndesmophytes cervicaux, sacro-iléite bilatérale, aspect de coxite gauche majeure.

A noter une protéinurie persistante à 0,20 g/l séquellaire de plusieurs poussées de néphrite post-angineuse survenues dans l'enfance (il n'a pas été mis en évidence d'amylose).

L'état de sa hanche gauche a conduit à mettre en place une prothèse totale. Son groupage tissulaire H.L.A. est A2/B5 - B18.

OBSERVATION N°2

Monsieur BOUA... Eric, né en 1956, d'origine israélite, né au Maroc, est le frère du malade précédent. Dans ses antécédents, on note des angines répétées durant l'enfance.

1) Il est atteint de maladie périodique depuis l'âge de un an où ont débuté des crises douloureuses abdominales à point de départ épigastrique associées à des crises thermiques pseudo-palustres.

Ces épisodes, d'une durée moyenne de 2 ou 3 jours, se sont succédés au rythme de 3 à 4 par mois jusqu'en 1973 où ils se sont espacés (à la suite d'un traitement antihistaminique..).

Il faut noter l'absence de manifestations articulaires lors de ces crises.

2) En 1971 apparaissent des talalgies, quelques lombalgies intermittentes et des douleurs de la fesse droite, qui durent un à 2 jours et pour lesquelles le malade vient consulter dans le service du Professeur LEJEUNE, en novembre 1974.

. L'examen des articulations des membres est alors normal. Il n'y a pas de douleurs à la pression des sacro-iliaques. L'indice de Schober est de 10-14 cm. La distance menton-sternum est de 2 cm. L'ampliation thoracique est de 4,5 cm. Il existe une discrète limitation des rotations du rachis cervical. La rate est palpable.

. Les radiographies objectivent une sacro-ilïte bilatérale (stade I-II de FORESTIER) avec pseudo-élargissement de l'interligne, condensation des versants iliaques, et aspect grignoté des berges. Il n'y a pas d'atteinte du rachis dorso-lombaire, mais il existe une ébauche de syndesmophytose cervicale en C4-C5 et C5-C6. Les radiographies des hanches sont normales.

. Les examens biologiques sont normaux (en particulier il n'y a pas de protéinurie). Le groupage tissulaire H.L.A. est A3-A11/B5-BW21.

Le malade est alors traité par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide niflumique) et la kinésithérapie.

En 1975 (un an après) il consulte à nouveau : les crises douloureuses abdominales se sont succédées au rythme de 2 par mois. Il a présenté un épisode douloureux de la hanche droite avec boiterie pendant 5 jours, régressif. Il continue à souffrir de cervicalgies et de talalgies.

L'examen montre une mobilité normale des hanches, l'absence de douleurs à la mobilisation des sacro-iliaques, un indice de Schober à 10-15 cm, une ampliation thoracique à 6,5 cm, une distance menton-sternum à 2 cm. Il n'y a pas de protéinurie. Les radiographies des sacro-iliaques et du rachis sont inchangées, celles des hanches sont normales.

On poursuit le même traitement (acide niflumique).

En somme, jeune homme de 19 ans, d'origine israélite, né au Maroc, porteur d'une maladie périodique depuis l'âge de un an associée à un tableau de pelvispondylite depuis l'âge de 15 ans, avec cervicalgies, lombo-sacralgies, talalgies, douleurs de la hanche droite, raideur rachidienne et sacro-iliite bilatérale typique avec ébauche de syndesmophytose cervicale. Son groupage tissulaire H.L.A. est : A3-A11/B5-BW21.

OBSERVATION N°3

Monsieur KHA... Samith, 26 ans, d'origine libanaise, domicilié à Dakar, est hospitalisé en 1974 dans le service du Professeur LEJEUNE pour bilan.

Dans ses antécédents, on retient une typhoïde à l'âge de 20 ans. Une de ses soeurs présente depuis plusieurs années des crises douloureuses abdominales fébriles avec poussées articulaires fluxionnaires épisodiques.

Cet homme pose plusieurs problèmes :

1) Il souffre depuis l'adolescence de talalgies, de lombalgies nocturnes et de douleurs sterno-costales à l'inspiration profonde, de façon permanente.

L'examen met en évidence :

- une raideur lombaire modérée (indice de Schober à 10-14 cm)
- une diminution de l'ampliation thoracique (3 cm)
- une raideur cervicale (distance menton-sternum de 3 cm).

Les radiographies objectivent :

- une sacro-iliite bilatérale avec flou de l'interligne et condensation des berges iliaques.
- une soudure des apophyses articulaires postérieures cervicales de C3 à C6.
- un syndesmophyte en D12-L1.
- un alignement des bords antérieurs des corps vertébraux lombaires.

Le diagnostic de SA est donc certain.

2) Par ailleurs, il présente depuis l'âge de 17 ans des accès fébriles à 39°-40°, accompagnés de frissons et de sueurs, d'une durée moyenne de 48 heures, spontanément résolutifs, se répétant à intervalles irréguliers (de quelques jours à quelques mois).

Depuis un an, ces épisodes s'accompagnent de douleurs abdominales violentes, thoraciques et trochantériennes. Il y a eu un épisode fluxionnaire de la cheville gauche, résolutif en une semaine, au cours d'une crise fébrile.

Il n'y a aucun retentissement sur l'état général. L'examen des articulations périphériques est normal. Seule, la mobilisation de la hanche droite est douloureuse, mais elle n'est pas limitée.

Le bilan pratiqué pour trouver l'étiologie de ces accès est décevant :

- VS : 20 mm à la 1ère heure
 - fibrinémie : 9,9 g/l
 - numération-formule sanguine
 - bilan phospho-calcique
 - test au Latex, réaction de Waaler-Rose
 - taux d'anticorps antistreptococciques
antistaphylococciques
 - fonctions rénales
 - transaminases
 - sérodiagnostic (fièvre de Malte, T.A.B.) négatifs
 - la recherche d'hématozoaires sur goutte épaisse est négative à plusieurs reprises.
 - l'examen parasitologique des selles est négatif.
 - on note seulement une uricémie à 87 mg/l avec des uricosuries variant entre 910 et 2300 mg/24H.
- } sont normaux.

Les articulations périphériques ont un aspect radiologique normal.

Le diagnostic de maladie périodique est alors porté sur les arguments suivants :

- l'origine ethnique du patient.
- la présence chez sa soeur de crises fébriles abdominales, articulaires, récidivantes.
- l'aspect des accès : on retrouve le trépied symptomatique de la MP (hyperthermie, douleurs abdominales et thoraciques, manifestations articulaires) ; leur caractère

itératif et spontanément résolutif.

- la négativité du bilan étiologique.

Le malade est alors traité par l'acide acétylsalicylique, la phénylbutazone, l'oxyphenbutazone et la kinésithérapie.

Il est revu un an plus tard :

- l'état pelvîrachîdien est stationnaire : il existe toujours quelques cervicalgies et lombo-sacralgies ; la mobilité rachidienne est identique.

- les articulations périphériques sont normales.

- par contre, les accès fébriles et douloureux abdominaux persistent. La palpation de la fosse iliaque droite révèle alors une tuméfaction douloureuse et le bilan met en évidence des oeufs de bilharzies et des amibes dans les selles pour lesquels le malade reçoit alors de l'émétine.

L'uricémie reste élevée aux alentours de 0,80 g/l

Son groupage tissulaire H.L.A. est : A2-A10/B18.

En conclusion, il s'agit d'un homme de 26 ans, libanais d'origine, vivant à Dakar, atteint d'une SA typique cliniquement et radiologiquement, évoluant depuis l'adolescence.

Parallèlement, il présente des accès fébriles, brefs, itératifs, accompagnés de douleurs abdominales, thoraciques et articulaires symptomatiques d'une MP. Son groupage tissulaire H.L.A. est : A2-A10/B18.

II - MALADIES PERIODIQUES SANS ATTEINTE PELVIRACHIDIEN-
NE.

OBSERVATION N°4

Monsieur GRIG...Patrick, 21 ans, d'origine arménienne :

- une soeur atteinte de maladie périodique.
- lui-même est atteint depuis l'âge de 4 ans : crises douloureuses abdominales, fébriles, et articulaires (poignets, coudes, épaules, chevilles).

- consulte en 1975 pour des douleurs de hanche droite, avec boîterie, depuis quelques mois, et pour de minimes cervicalgies, lombalgies, talalgies, d'allure mécanique.

A l'examen :

- hanche droite limitée (Fl : 90°, Ext : 0°, Rot. Int : 0°, Rot. Ext : 0°, Fl. Abd : 10°).

- petite raideur rachidienne : Schober : 10-13 cm, ampliation thoracique : 5 cm.

Examens biologiques normaux.

Radiographies normales (rachis, sacro-iliaques, hanches)

- Revu après 3 mois de traitement par la Colchicine (1 mg/jour) : diminution de la fréquence des crises abdominales (1 crise en 3 mois contre 2 par mois auparavant) mais persistance de crises articulaires (genoux, chevilles) et des talalgies et lombalgies. Ne souffre plus de la hanche droite.

Examen : articulations périphériques normales.

Schober : 10-13 cm, ampliation thoracique : 4,5 cm.

Poursuite de la colchicine et des antalgiques.

Groupe tissulaire H.L.A. : A2/B27-W35.

OBSERVATION N°5

Madame MART... Danièle, 22 ans, soeur du malade précédent, arménienne d'origine :

- néphrite aigue post-angineuse à l'âge de 4 ans.
- maladie périodique depuis l'enfance : alternance de douleurs épigastriques et d'arthralgies, accompagnées de

clochers fébriles.

- Hospitalisée en 1974 pour des arthralgies (genoux et chevilles) persistantes depuis 2 mois et des douleurs thoraciques antérieures et dorsales. Présente également une poussée inflammatoire des deux pavillons de l'oreille (polychondrite atrophiante ?)

A l'examen : - raideur rachidienne (Schober 10-13 cm, ampliation thoracique : 3 cm).

- splénomégalie.

Biologie : VS à 31 mm, inversion de la formule sanguine (43 % de polynucléaires et 57 % de lymphocytes).

Dosages des mucopolysaccharides urinaires : normaux.

Absence d'anticorps antinucléaires et anti-cartilages.

Fonctions rénales normales.

Radiographies (sacro-iliaques, rachis) : normales.

Sédation des douleurs en 15 jours sous anti-inflammatoires et anti-paludéens de synthèse.

- Revue quelques mois après : avait eu plusieurs crises abdominales fébriles avec arthralgies

- Groupe tissulaire H.L.A. : A3-A9/B5-B7.

OBSERVATION N°6

Le jeune Michel MARK..., 13 ans, arménien, souffre de maladie périodique depuis l'âge de 3 ans : crises abdominales douloureuses, crises articulaires fluxionnaires (poignets, hanche droite) et crises fébriles.

- En 1973, apparition d'une arthrite du genou droit (à la suite d'un léger traumatisme) qui ne régresse qu'au bout de 7 mois, sous traitement anti-inflammatoire non stéroïdien, avec récupération fonctionnelle totale : poussée articulaire sub-aigüe en rapport avec la MP ou forme de début d'une SA ?

Les radiographies sacro-iliaques sont normales compte tenu de l'âge.

- En 1976, arthrite du genou gauche (avec découverte d'un test au Latex positif au 1/6400e : PR débutante ?)
L'enfant n'a pas été revu.

Groupe tissulaire H.L.A. : AW30/B13-B18

OBSERVATION N°7

Madame LEV... Francette, 29 ans, israélite, consulte en 1975. Pas d'antécédents héréditaires ou collatéraux particuliers. Elle est atteinte de maladie périodique :

1) Crises articulaires fluxionnaires dès l'âge de 10 ans (chevilles, genoux, hanches), une à deux fois par mois, résolutives en 3 à 4 jours (étiquettées R.A.A. et traitées par la pénicilline et la prednisone jusqu'à 20 ans).

2) Crises douloureuses abdominales à 12 ans avec céphalées, vomissements, protéinurie intermittente (0,40g/l) entraînant de multiples hospitalisations : suspicions de péritonite, coliques néphrétiques, sténose pylorique, cholécystite lithiasique.

3) Crises fébriles avec frissons lors des crises articulaires à partir de 13 ans (faisant conclure à un "paludisme").

A noter : la rétrocession des crises articulaires et la recrudescence des crises abdominales au cours de deux grossesses.

Par ailleurs : hépatite virale en 1968 et découverte d'une petite insuffisance surrénalienne lors d'une hospitalisation.

En juillet 1975 : examen entièrement normal.

Radiographies (en particulier sacro-iliaques) normales.

La malade a été mise à la Colchicine (1 mg/jour) et n'a pas été revue.

Groupe tissulaire H.L.A. : A9-W30/B14

OBSERVATION N°8

Monsieur TOUA... Maurice, 41 ans, est israélite, d'origine marocaine. Un oncle maternel souffre de crises douloureuses abdominales depuis l'âge de 4 ans.

Lui-même est atteint de maladie périodique :

1) Crises abdominales douloureuses depuis l'âge de 4 ans (1 crise par semaine, puis 3 crises par an).

2) Crises fébriles pseudo-palustres depuis l'âge de 14 ans, soulagées par la quinine (recherches de paludisme : négatives) : 5 à 6 crises annuelles, résolutives en 24H.

3) Mono-arthrites aiguës depuis l'âge de 21 ans, résolutives en 15 jours, ayant concerné : genoux, chevilles, temporo-maxillaires, coudes, hanche droite, MCP, poignet droit. Deux crises environ par an, avec accélération de la VS lors des accès.

4) Arthrite chronique de la hanche gauche : succession de poussées douloureuses de 1962 à 1972 (où la marche est impossible) puis espacement des crises à partir de 1972 (sous prednisone et kinésithérapie).

En 1976 : - marche normale (avec cannes), hanche mobile non douloureuse (Fl : 140°, Abd : 40°, Add : 30°, Rot. Int: 20°, Rot. Ext : 20°)

- examen rachidien normal.

Les radiographies objectivent :

. en 1963 : aspect de coxite gauche débutante avec pincement supéro-interne et légère ostéoporose régionale.

. de 1963 à 1976 : accentuation du pincement avec densification du cotyle et apparition d'une collerette ostéophytique péri-céphalique.

. En 1976 : aspect de coxite constructive à tendance érosive (tête "ovalisée", accentuation de la collerette ostéophytique).

. Par ailleurs : petite image calcifiée sus-trochantérienne droite de type périarthrite.

. radiographies sacro-iliaques normales.

4) Protéïnurie permanente depuis 1962 (0,40 g/l) et épisode hématurique isolé en 1972.

En 1976 : mise à la Colchicine (1 mg/jour) et sevrage en prednisone.

Groupe tissulaire H.L.A. : A1/B5-W21.

OBSERVATION N°9

Madame AZO... Juliette, 37 ans, israélite d'origine marocaine est atteinte de maladie périodique depuis l'âge de 20 ans : douleurs abdominales, hyperthermie, manifestations articulaires (chevilles, poignets, parfois les hanches, rarement les genoux et les épaules).

- Un frère et un cousin de sa mère sont également atteints de MP.

- En avril 1976 : poussée arthralgique (mains, coudes, épaules) et tuméfaction douloureuse de la cheville droite, sans douleurs abdominales.

A l'examen : arthrite cheville droite, rachis souple, splénomégalie.

Les radiographies sont normales (épaules, hanches, chevilles, pieds, sacro-iliaques).

A noter : test au Latex positif au 1/1600e et réaction de Waaler-Rose positive au 1/32 : PR débutante ?

Mise à l'indométhacine . N'a pas été revue.

Groupe tissulaire H.L.A. : A1-A9/B12-B14.

OBSERVATION N°10

Varty KOUY..., 12 ans, arménien d'origine, est certainement atteint de maladie périodique.

- Antécédents : . un cousin paternel souffrant de maladie périodique.

. son père a une spondylarthrite ankylosante, apparemment primitive, ayant débuté en 1972 par une mono-arthrite du genou gauche avec arthrite sacro-iliaque bilatérale typique stade I. Groupe tissulaire H.L.A.: ~~A1~~.W28/B18 (obs. 10 bis)

Lui-même a commencé à souffrir à l'âge de 2 ans : crises de douleurs abdominales avec température à 39°-40° (d'où une appendicectomie), douleurs thoraciques avec dyspnée. Ces épisodes durent 48H et se répètent environ 1 fois par mois.

En 1975, découverte d'une ascaridiose.

Depuis mars 1976, les crises ont augmenté (4 à 5 par mois) et sont précédées de douleurs articulaires (genoux, chevilles). Cèdent sous aspirine + théralène.

- Novembre 1976 : examen entièrement normal.

Radiographes sacro-iliaques normales, compte tenu de l'âge.

Groupe tissulaire H.L.A. : A11-A28/B14-W16

OBSERVATION N°11 (aimablement communiquée par le Professeur MONNET)

Sabine BENCH..., 11 ans, israélite, née à Casablanca, souffre depuis l'âge de 22 mois de maladie périodique : crises douloureuses fébriles abdominales et articulaires (traitées par les gamma-globulines).

Consulte en 1976 pour une recrudescence des crises (1 par mois) surtout en hiver.

Examen normal (rate palpable).

Examens biologiques normaux (absence de protéinurie)

L'enfant est mise à la colchicine.

Groupe tissulaire H.L.A. A2-A9/B12.

OBSERVATION N°12 (aimablement communiquée par le Professeur MONNET).

La mère de la malade précédente, Madame BENCH..Marie, elle aussi israélite, née en Afrique du Nord, présente depuis l'adolescence des crises douloureuses résolutes articulaires fluxionnaires des genoux, chevilles, mains, améliorées par les grossesses puis par les oestro-progestatifs : maladie périodique probable.

Groupe tissulaire H.L.A. : A2-A9/W16

OBSERVATION N°13 (aimablement communiquée par le
Professeur MONNET)

Jacqueline ANSEL..., 18 ans, cinquième d'une fratrie de 8 enfants, israélite, originaire d'Afrique du Nord, souffre de maladie périodique depuis l'âge de 4 ans (une soeur et une nièce sont atteintes, les parents sont indemnes).

- Jusqu'à la puberté, crises douloureuses abdominales (d'où appendicectomie) et articulaires (genoux, chevilles).

Hospitalisée à plusieurs reprises et traitée par la cortisone.

- A la puberté : apparition de crises douloureuses thoraciques.

- Consulte en 1976 : 2 à 3 crises par mois, durant environ 3 jours, perturbant fortement l'activité scolaire.

Examen clinique normal. Absence de protéinurie.

Radiographies (sacro-iliaques, rachis lombaire) normales.

Mise à la colchicine avec de bons résultats : 3 mois plus tard, on constate une diminution de la fréquence et de l'intensité des accès.

Groupe tissulaire H.L.A. : A9-W28/B12

OBSERVATION N°14 (aimablement communiquée par le
Professeur ZECH)

Corinne BENG..., 12 ans, est atteinte de maladie périodique associée à une néphropathie amyloïde pour laquelle elle est régulièrement dialysée.

. Israélite d'origine algérienne, elle a 2 soeurs dont l'une est atteinte de MP.

Groupe tissulaire H.L.A. A1-A3/B5-B12

OBSERVATION N°15 (aimablement communiquée par le Professeur ZECH)

Monsieur BEN... Serge, père de la malade précédente, israélite né en Algérie ; maladie périodique depuis l'âge de 19 ans : crises fébriles douloureuses abdominales, sans manifestations articulaires.

Hospitalisé en 1972 pour bilan de protéinurie intermittente : absence d'amylose aux biopsies rectales et rénales.

Traité par 1 mg/jour de colchicine depuis mai 1975 : effet favorable sur les crises douloureuses.

Radiographies sacro-iliaques et lombaires : normales.

Pas de groupage H.L.A.

OBSERVATION N°16 (aimablement communiquée par le Professeur ZECH)

Monsieur ANS... Fernand, frère de la malade de l'observation 9, 30 ans, israélite né au Maroc.

Atteint de MP depuis l'enfance : crises fébriles, avec douleurs articulaires, itératives. Pas d'atteinte pelvirachidienne.

Groupe tissulaire H.L.A. : A9/B8-B18

OBSERVATION N°17

Monsieur SULT... Alain, 17 ans et demi, de double ascendance arménienne, a consulté en 1968 dans le service du Professeur LEJEUNE pour bilan de MP se traduisant par :

- des poussées fébriles depuis l'âge de 3 ans.
- des crises douloureuses abdominales aiguës (6 par an) ayant conduit à une appendicectomie, puis à une résection d'iléon pour volvulus, puis à 2 laparotomies pour syndromes occlusifs.
- des crises articulaires résolutives en 2 ou 3 jours, sans périodicité nette : arthralgies (épaules) et mono-

arthrites (chevilles, genou droit) ; au cours de ces crises, il a été noté en 1964 des taux élevés d'anticorps antistreptococciques.

- découverte en 1964 d'une protéinurie transitoire, non retrouvée par la suite.

- en 1968 : hydarthrose du genou droit (liquide synovial de type inflammatoire : 6800 leucocytes /mm³ dont 86% de polynucléaires).

A noter : Waaler-Rose positif au 1/256 et Latex négatif.

Par ailleurs, VS à 43 mm, augmentation des α 2 globulines (14 %), diminution du taux des 17 cétostéroïdes urinaires (5,68 mg/24H) et de l'étiocholanolone.

Radiographies : aspect flou de l'articulation fémorale droite avec distension des parties molles et du cul-de-sac quadricipital.

Aucun signe clinique ou radiologique d'atteinte pelvirachidienne. Pas de groupe H.L.A.

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Nous avons trouvé dans la littérature 38 publications mentionnant l'association maladie périodique et spondylarthrite ankylosante. Leur ensemble est assez disparate. Certains auteurs citent simplement la survenue d'une SA au cours d'une MP (27 observations) ; d'autres la détaillent de façon plus précise (11 observations).

Cas 1 (SHAHIN)

En 1960, SHAHIN, SOHAR et DALITH publient l'observation d'un jeune garçon israélite de 14 ans souffrant depuis l'enfance de maladie périodique. L'existence de douleurs rebelles lombo-sacrées fait pratiquer des radiographies sacro-iliaques : elles montrent des lésions bilatérales avec pseudo-élargissement de l'interligne et condensation des berges iliaques.

Cas 2-3-4 (DILSEN)

En 1963, DILSEN, d'Istanbul, rapporte une série de 27 malades atteints de maladie périodique depuis l'enfance, touchant des arméniens et comportant 3 spondylarthrites associées.

Les signes rachidiens de ces 3 cas sont apparus dans l'adolescence, aboutissant à une invalidité sévère dans deux cas.

Il n'y avait pas d'antécédents familiaux de spondylarthrite chez ces patients.

DILSEN insiste sur la discrétion des signes radiologiques rachidiens (malgré les tableaux cliniques sévères) et sur la netteté de l'atteinte des sacro-iliaques.

L'auteur conclut à une relation entre la maladie périodique et la spondylarthrite, à laquelle il attribue des caractères cliniques et radiologiques particuliers.

Cas 5 (ISEMEIN)

En 1964, ISEMEIN, cite le cas d'un jeune israélite né au Maroc, atteint de maladie périodique depuis l'âge de 15 ans sous forme de crises hyperthermiques et de douleurs abdominales, puis d'arthralgies à 18 ans.

A 22 ans apparaissent des manifestations cliniques et radiologiques de pelvispondylite : rachis cervical et dorso-lombaire raide et douloureux, douleurs et enraidissement des 2 hanches avec sur les radiographies aspect de coxite bilatérale prédominant à droite. La sacro-iliaque droite "est gommée" avec condensation des berges. Il n'y a pas de syndesmophytes.

La biologie montre :

- une VS qui persiste élevée à 60 mm à la 1ère heure.
- une numération-formule sanguine normale.
- α_2 globulines : 21
- γ globulines : 9
- ASL : 300 unités
- Réaction de Waaler-Rose négative.
- un test d'allergie au streptocoque légèrement positif.
- azotémie normale
- compte d'Addis normal
- protéinurie absente.

L'atteinte articulaire est chronique, s'exacerbant lors des poussées abdominales et fébriles.

Le malade est traité aux corticoïdes, puis aux anti-paludéens de synthèse, puis par la phénylbutazone et la mécanothérapie. Il s'ensuit une stabilisation (VS à 20 mm) avec récupération de la mobilité de la hanche droite.

Cas 6 (CAMUS)

En 1965, CAMUS publie le cas suivant (thèse d'IDEE)

Il s'agit d'un homme israélite, né à Alger, qui souffre de maladie périodique depuis l'âge de 8 ans (crises articulaires des genoux, chevilles, poignets, crises abdominales très violentes, crises hyperthermiques à 40°). Il sera opéré pour pancréatite aigue à l'âge de 30 ans.

- A 20 ans, apparaissent des cervicalgies puis des lombalgies avec enraidissement du rachis. Il y a également des douleurs et une raideur au niveau de l'articulation coxo-fémorale gauche.

Le diagnostic de pelvispondylite est porté par FORESTIER et confirmé par DE SEZE. Il n'y a pas d'antécédents personnels ou familiaux particuliers. (pas de MP ni de SA).

- A 50 ans, la raideur rachidienne est totale avec
 - . rotation cervicale : nulle à droite, 20° à gauche.
 - . cyphose cervicale fixée avec distance tête-mur de 10 cm
 - . ampliation thoracique : 1 cm
 - . distance doigts-sol : 10 cm

La hanche droite est normale ; la hanche gauche est limitée (abduction : 0°, adduction : 10°).

Les genoux et les chevilles sont normaux.

Le bilan biologique montre :

- . une VS constamment élevée (65.95.112 mm)
- . 10 000 GB/mm³
- . l'intégrité des fonctions rénales.

Les radiographies objectivent une fusion bilatérale des berges sacro-iliaques, des syndesmophytes au niveau de C5-C6 et C6-C7, D11-D12, un pincement de l'interligne coxo-fémoral gauche avec ostéophytose cotyloïdienne péri-céphalique.

Le malade est alors traité par les corticoïdes qui semblent atténuer les crises abdominales et thermiques, mais qui n'influent pas sur les douleurs coxales et rachidiennes. Un traitement par la phenylbutazone est alors institué, entraînant une disparition des douleurs.

Cas 7-8-9 (HELLER)

HELLER en 1966, en étudiant 400 cas de maladie périodique (dont 34 avec signes articulaires sévères) retient 3 cas qui présentaient des lésions pelvirachidiennes douloureuses avec signes radiologiques : chez l'un, seules les articulations sacro-iliaques étaient atteintes ; dans les deux autres cas, le rachis lombaire montrait aussi des modifications et dans l'un de ces 2 derniers cas, il y avait coexistence d'une uvéite avec irido-cyclite.

Cas 10 (DESFONDS)

En 1970, DESFONDS décrit dans sa thèse l'apparition d'une pelvispondylite au cours d'une maladie périodique chez un homme de 36 ans, israelite et tunisien d'origine sans antécédents personnels et familiaux particuliers.

La maladie périodique a débuté à l'âge de 3 ans par des crises mensuelles douloureuses, fluxionnaires et fébriles des genoux, chevilles et poignets. A l'âge de 10 ans, s'y ajoutent des crises douloureuses abdominales. Les accès sont très violents jusqu'à 24 ans (avec laparotomie lors d'un épisode occlusif à 21 ans).

Après 24 ans, le malade présente uniquement des poussées inflammatoires aiguës des poignets, MCP, genoux, chevilles, accompagnées d'éruptions érythémateuses des membres inférieurs et durant deux ou trois jours.

Il consulte à 32 ans pour des scapulalgies et des lombalgies.

L'examen révèle alors :

- . une souplesse cervicale satisfaisante
- . une ampliation thoracique de 2 cm.

. une rigidité lombaire nette (distance doigts-sol de 18 cm) avec diminution des inflexions latérales.

. Il n'y a pas d'atteinte fluxionnaire des articulations périphériques, mais seulement une discrète limitation de l'abduction et de la rotation interne de la hanche gauche.

. on note par ailleurs une hépato-splénomégalie
Les radiographies montrent :

. une importante condensation des berges iliaques des articulations sacro-iliaques avec aspect irrégulier et dentelé.

. un pincement isolé de l'articulation coxo-fémorale gauche.

. un aspect condensé du plateau sacré, répondant à des images condensées marginales des vertèbres lombaires et dorsales avec aspect ouaté des corps vertébraux dans leur partie moyenne, leur hauteur étant plus importante que leur largeur. Il n'y a pas de syndesmophytes.

Les examens biologiques ne montrent rien de spécifique.: VS élevée, augmentation des β . globulines (17 %) et du fibrinogène (5,20 g/l). Le bilan rénal est normal. Il n'y a pas d'amylose à la biopsie gingivale.

Dans les quatre années suivantes, l'évolution clinique est marquée - par des épisodes de rachialgies isolées
- par des épisodes d'arthralgies avec douleurs abdominales.

- par 2 épisodes sciatalgiques.

Entre ces poussées existent des intervalles libres caractérisés par l'absence de signes cliniques.

La rigidité cervicale apparaît, importante en rotation. La hanche gauche reste limitée en flexion et en abduction. L'hépatosplénomégalie s'est majorée. Il existe un petit souffle cardiaque systolique de base, sans traduction fonctionnelle.

Il n'y a pas de modifications biologiques notables (en particulier rénales).

On observe sur les radiographies une diminution de l'interligne au pôle supérieur de l'articulation coxo-fémorale gauche, avec présence de quelques géodes de l'avant-toit cotyloïdien.

Le malade est traité;

- . au début avec de l'aspirine et de l'indométhacine
- . lors des épisodes sciatalgiques avec de la phénylbutazone

- . par la suite par Plaquenil et Tanderil.

Notons que l'auteur insiste sur l'aspect radiologique des lésions rachidiennes qui évoque une spondylite antérieure de Romanus, particulière toutefois par son étendue à tout le plateau vertébral, par sa diffusion à tout le rachis dorso-lombaire et par l'aspect monomorphe des lésions.

Cet aspect ne semble pas avoir jamais été signalé.

En conclusion: pelvispondylite typique cliniquement et radiologiquement apparue à l'âge de 20 ans chez un homme atteint de maladie périodique depuis l'âge de 8 ans.

Cas 11 (EISINGER)

EISINGER en 1970, décrit un cas de pelvispondylite découverte au décours d'une maladie périodique.

Il s'agit d'un homme de 30 ans, d'origine arménienne, souffrant de maladie périodique : de 14 à 28 ans, il a présenté presque chaque mois des crises abdominales douloureuses fébriles, cédant spontanément au bout de 24H. (Il a subi une appendicectomie à 21 ans). Son père a présenté jusqu'à l'âge de 45 ans, des crises identiques et ses 2 frères ont toujours eu des manifestations abdominales périodiques. Il a présenté un premier épisode de polyarthralgies à l'âge de 13 ans ayant régressé sans séquelles (alors étiquetées R.A.A.).

A l'âge de 30 ans, il présente un second épisode

de polyarthralgies aiguës, avec fièvre, localisées aux épaules et aux coudes, accompagnées de myalgies.

Il est alors hospitalisé et c'est à cette occasion que l'on découvre une pelvispondylite : les premières manifestations cliniques ont débuté à 27 ans. Pendant longtemps, le malade n'a pas prêté attention à des douleurs lombo-sacrées, surtout matinales, accompagnées de raideur rachidienne. Les clichés pratiqués au cours de l'hospitalisation révèlent l'atteinte des sacro-iliaques avec disparition totale de l'interligne, ébauche de syndesmophytes à la jonction dorso-lombaire et ossification inter-somatique en L5-S1, associé à un alignement sur les profils.

A ce moment-là (soit 3 ans après le début des douleurs) il existe une raideur rachidienne importante :

- . flèche cervicale à 6 cm
- . distance doigts-sol : 40 cm
- . Schober à 10-11 cm
- . ampliation thoracique : 4 cm.

Il n'y a aucun signe inflammatoire au niveau des épaules, coudes, poignets, dont la mobilisation est douloureuse. Les autres articulations des membres sont libres. Par ailleurs, il n'y a aucun signe radiologique particulier au niveau de toutes ces articulations.

Il n'y a pas de splénomégalie. La température est à 38°5.

La biologie montre :

- une VS élevée à plusieurs reprises (107-72)
- 13 300 GB/mm³
- Fibrinémie : 10g/l
- une augmentation des globulines : α_2 : (14)
 γ : (22)
- une augmentation des anticorps antistreptolysines à 600 unités
- l'absence de streptocoques hémolytiques dans le prélèvement de gorge
- l'absence de cellules LE et d'anticorps anti-ADN
- un bilan fonctionnel rénal normal

- une discrète augmentation de l'hydroxyprolinurie à 54 mg/24H
- un taux d'étiocholanolone urinaire normal.

Il n'a pas été pratiqué de ponction-biopsie rénale ni de biopsie gingivale ou rénale à la recherche d'une amylose.

L'examen du fond d'oeil est normal (absence de capillarose).

Après quelques jours de traitement associant : aspirine, Depomedrol, Pénicilline, le malade est apyrétique, les arthralgies ont disparu. Il ne persiste que de discrètes myalgies des épaules. On retrouve la raideur rachidienne mais à ce niveau aussi, les douleurs ont diminué. L'examen cardiovasculaire est strictement normal.

Tous les examens biologiques sont redevenus normaux exceptée la VS qui demeure à 60 mm à la 1ère heure.

Les six observations suivantes sont rapportées ainsi par CAROIT en 1973

Cas 12

Il concerne une malade de 22 ans, juive, originaire d'Afrique du Nord.

Dès l'âge de 2 ans, elle a eu de nombreux épisodes fébriles de quelques jours, étiquetés paludisme sans que jamais la preuve en fut apportée. La chloroquine, pas plus qu'un séjour de plusieurs années en France, n'ont amené la disparition de ces épisodes fébriles.

D'autre part, depuis l'âge de 10 ans, elle a été sujette à de nombreux épisodes articulaires considérés comme des crises de R.A.A. Ce diagnostic ne peut être retenu, car ces épisodes étaient en réalité des monoarthrites atteignant chevilles, genoux, épaule droite, non précédées d'angines, durant 3 à 8 jours, guérissant sans séquelles et se reproduisant presque une fois par mois.

Enfin, jusqu'à l'âge de 17 ans, elle a eu plusieurs crises douloureuses très intenses, restées inexplicables.

On retrouve chez un frère des épisodes douloureux articulaires.

La malade est hospitalisée en 1960 pour des douleurs cervicales et des 2 membres supérieurs, au cours d'une rhino-pharyngite, avec le diagnostic de R.A.A.

La température est à 38°. Le pouls à 110. L'avant-bras droit fléchi à 90° avec douleurs vives. Le membre supérieur gauche est douloureux ; le cou est limité et douloureux.

La VS est à 119 mm à la 1ère heure. GR : 3 860 000, GB : 7500 (81% de polynucléophiles), Fibrinémie : 8,25g/l. L'électrophorèse montre une augmentation des α 2 globulines à 20,5 % et des γ globulines à 22 %. Les anticorps antistreptolysines sont à 1200 U.A.S.

Huit jours après, alors que la malade allait mieux sous Prednisone, apparaissent des douleurs intenses abdominales, avec vomissements, température à 38°, et constipation. La radiographie de l'abdomen sans préparation a montré un niveau liquide dans le colon gauche. Cet épisode a guéri en 3 jours.

Devant cet ensemble d'arguments, le diagnostic de maladie périodique est établi.

Il n'est retrouvé aucun signe d'atteinte rénale. Une biopsie rectale ne montre pas d'amylose.

L'évolution sous Prednisone est favorable, et à sa sortie un mois après, la malade est cliniquement bien portante. Seule la VS reste à 30 mm à la 1ère heure.

Dans l'année suivante, elle a, à quatre reprises, une poussée douloureuse du genou avec gonflement, ayant duré 5 à 20 jours.

C'est à ce moment-là qu'un tableau de pelvispondylite rhumatismale typique est découvert : en effet depuis 2 ans,

la malade souffre de dorso-lombalgies nocturnes ou diurnes et l'examen révèle une raideur totale du rachis dorso-lombaire avec diminution de l'ampliation thoracique à 4 cm. Il y a une discrète hydarthrose du genou gauche. La VS est à 89 mm à la 1ère heure. Les radiographies montrent une arthrite sacro-iliaque droite typique avec flou et condensation des berges et pseudo-élargissement de l'interligne.

Il a été prescrit de l'Indométhacine. La malade n'a pas été revue.

En conclusion, maladie périodique certaine, sans amylose décelable ; à l'âge de 22 ans, pelvispondylite rhumatismale cliniquement et radiologiquement typique.

Cas 13

Il concerne un jeune homme, israélite, originaire d'Algérie, atteint de maladie périodique : depuis l'âge de 2 ans, il a eu une centaine de crises douloureuses abdominales, avec douleurs intenses paroxystiques, parfois accompagnées de vomissements avec température à 38°5-39°. Il a eu une occlusion intestinale par volvulus du grêle à 15 ans.

Une légère splénomégalie a été notée au cours d'un accès mais n'a pas été retrouvée ensuite.

Les manifestations articulaires sont assez modestes : une douleur passagère de la jambe droite à 8 ans, une arthrite de la cheville gauche pendant 2 jours, quatre ans plus tard ; des lombalgies hautes modérées à 17 ans, enfin, des douleurs des chevilles et des métatarso-phalangiennes à 18 ans qui motivent la consultation en 1973.

Le rachis est souple. L'ampliation thoracique est normale.

La vitesse de sédimentation est à 46-83.

La créatinémie à 6,5 mg/l ; le compte d'Addis est normal. Il n'y a pas de protéinurie.

Les réactions de Waaler-Rose et Latex sont négatives. Il n'y a pas de cellules de Hargraves ni d'anticorps antinucléaires. Les anticorps antistreptolysines sont à 240 U. Le complément sérique est normal.

Le dossier radiologique montre enfin la constitution progressive d'une arthrite sacro-iliaque bilatérale avec condensation, flou et pseudo-élargissement de l'interligne: ces signes étaient déjà visibles onze ans auparavant sur une urographie intraveineuse.

Le diagnostic de maladie périodique est donc certain. Il existe une arthrite sacro-iliaque bilatérale et importante très évocatrice d'une pelvispondylite rhumatismale dont le seul signe clinique est une lombalgie haute ayant évolué pendant quelques semaines.

Cas 14

Il s'agit d'une jeune fille de 24 ans qui souffre de maladie périodique : elle est juive, originaire d'Afrique du Nord. Un de ses oncles est décédé d'une néphropathie chronique. Elle souffre depuis l'âge de 16 ans de multiples crises douloureuses abdominales. La ponction-biopsie rénale a permis de constater une petite plage métachromatique au rouge congo, suspecte d'amylose.

Lorsqu'elle consulte le Professeur KAHN, le diagnostic de pelvispondylite est certain : à 8 ans une polyarthrite a fait évoquer une maladie de Bouillaud. A partir de 15 ans, elle a souffert de lombalgies basses, irradiant dans les fesses. A 21 ans, elle a présenté une atteinte inflammatoire subaigue des genoux et des chevilles, avec accélération de la vitesse de sédimentation. A cette occasion, il a été mis en évidence une arthrite sacro-iliaque bilatérale. Enfin, à 24 ans apparaît une coxite.

Le traitement prescrit (Indométhacine et phenylbutazone) a amélioré nettement les manifestations articulaires périphériques, et discrètement les signes cliniques d'atteinte rachidienne.

En somme, pelvispondylite certaine, cliniquement et

radiologiquement, apparue dès l'enfance au cours d'une maladie périodique chez une jeune israélite d'Afrique du Nord.

Cas 15

Homme de 33 ans qui consulte en 1969 le Professeur KAHN :

Il a une maladie périodique typique : israélite originaire d'Algérie, il a eu depuis l'âge de 6 ans plusieurs centaines de crises fébriles douloureuses abdominales, avec arthralgies fébriles à 11 ans et une poussée douloureuse et fébrile des 2 genoux à 21 ans.

Deux soeurs sont atteintes de maladie périodique.

A 21 ans, une atteinte rénale a été trouvée : glomérulo-néphrite hématurique (100 000 hématies par minute). En juillet 1969, lorsqu'il consulte, il n'y a pas de protéinurie et le compte d'Addis est normal, mais quatre mois plus tard, il y a de nombreuses hématies dans le culot urinaire. Il n'y a pas eu de biopsie à la recherche d'amylose.

Le diagnostic de pelvispondylite repose :

- sur la notion de nombreux épisodes de dorso-lombalgies avec rémissions complètes.
- sur la diminution de l'augmentation thoracique à 4,5cm
- sur l'apparition progressive d'une arthrite sacro-iliaque progressive bilatérale, mais sans atteinte associée du rachis.

Par ailleurs, les radiographies du pied ont montré une curieuse image multigéodique de la première phalange du 3e orteil gauche, fait déjà signalé par SOHAR et HELLER et qui a été observée chez un autre malade de CAROIT.

La biologie montre : un test au Latex positif entre 1/200 et 1/2000. La réaction de Waaler-Rose est négative. Il n'y a pas d'anticorps antinucléaires.

La phenylbutazone a eu une influence favorable sur la pelvispondylite.

Donc maladie périodique certaine avec pelvispondylite affirmée sur la coexistence de signes cliniques rachidiens typiques et d'une arthrite sacro-iliaque bilatérale.

Cas 16

Il s'agit d'un médecin de 45 ans qui consulte pour bilan rhumatismal.

Il se sait atteint de maladie périodique : il est israélien et a eu des accès fébriles et des crises algiques abdominales dès l'âge de 18 ans, mais pas de crises articulaires. Un frère et un oncle ont une maladie périodique sans amylose. Son père a une maladie de Horton. Lui-même n'a pas d'amylose à la biopsie rectale.

Par ailleurs, il est atteint de pelvispondylite : il a eu des talalgies à bascule à l'âge de 6 ans, puis des douleurs intercostales dans l'adolescence et à partir de 42 ans des douleurs pelviennes et lombaires, continues, par poussées.

Le rachis est raide (doigts-sol : 38 cm).

L'augmentation thoracique est de 3,5 cm.

La cyphose dorsale est augmentée.

La hanche gauche est un peu limitée.

Les radiographies objectivent une arthrite sacro-iliaque bilatérale typique avec pseudo-élargissement, flou et condensation, un pincement modéré de l'interligne coxo-fémoral gauche avec une petite encoche du cotyle. Il n'y a pas de syndesmophytes.

La vitesse de sédimentation lors de la consultation est à 60-120. La biologie courante et l'électrophorèse des protéines sont normales. Les épreuves fonctionnelles rénales sont normales. En raison d'une diminution de la force des psoas, aldolase et créatine-kinase ont été dosées : elles sont normales.

Donc : pelvispondylite typique dont les manifestations cliniques ont précédé de 12 ans les premiers signes de maladie périodique.

Cas 17

Il concerne le frère du malade précédent. Il est également atteint :

1) de maladie périodique (nombreuses crises douloureuses abdominales typiques).

2) de pelvispondylite évidente : douleurs lombo-fessières gauches intermittentes, douleurs inguinales gauches depuis 10 ans, par périodes de quelques jours. Il y a une raideur lombaire (doigts-sol : 20 cm) une diminution de l'ampliation thoracique à 3,5 cm, une limitation modérée des mouvements de la hanche gauche.

Il y a des signes radiologiques indiscutables d'arthrite sacro-iliaque bilatérale et de coxite gauche.

La vitesse de sédimentation est à 52-67.

Le patient est traité par l'Indométhacine.

En conclusion : maladie périodique et pelvispondylite rhumatismale chez 2 frères.

Cas 18 et 19

MOURAD, dans sa thèse portant sur l'étude de 25 cas de maladie périodique, en 1973, signale 2 patients souffrant de lombalgies avec atteinte radiologique typique des articulations sacro-iliaques (Il signale par ailleurs l'atteinte du rachis cervical sous forme de cervicalgies chez 6 malades ce qui n'a jamais été signalé jusqu'à cette date).

Cas 20

Dans sa thèse en 1969, ROSAN relate une observation comportant l'association d'une spondylarthrite ankylosante et d'un syndrome de Turner chez une jeune fille de 20 ans souffrant d'une maladie périodique.

1) La spondylarthrite est au premier plan :

- elle a débuté à 5 ans par une arthrite cervicale avec enraidissement total, en rectitude, en quelques mois (considérée comme souffrant d'un mal de Pott, elle avait

été mise en minerve plâtrée). Des clichés pratiqués cinq ans plus tard montrent une ankylose de toutes les articulations interapophysaires postérieures. Ces lésions n'évolueront plus par la suite.

- la colonne dorso-lombaire a été sujette à plusieurs poussées inflammatoires à partir de 7 ans. Les signes radiologiques ne sont apparus que plusieurs années après le début clinique. A 12 ans, elle est totalement enraidie en cyphose. A 18 ans, il existe une syndesmophytose typique.

- les sacro-iliaques ont été douloureuses dès l'âge de 13 ans. Leur atteinte radiologique est certaine à 18 ans.

- parallèlement, il y a eu apparition d'une coxite gauche, douloureuse dès l'âge de 5 ans, avec pincement progressif de l'interligne, puis réaction ostéophytique cotyloïdienne secondaire.

Une poussée douloureuse de la hanche droite à 12 ans n'a laissé aucune séquelle.

Il y a eu également quelques poussées d'arthrites temporo-maxillaires.

2) le deuxième élément est constitué par la maladie périodique, affirmée sur :

- l'origine ethnique : israélite originaire d'Afrique du Nord.

- la consanguinité des parents.

- un frère est atteint de maladie périodique

- de violentes crises douloureuses abdominales avec accès fébriles pseudo-palustres et arthralgies durant 24 à 36 heures et se répétant tous les 15 ou 30 jours, depuis l'âge de 13 ans.

Il existe par ailleurs une protéinurie (apparue dans les suites d'une cure de sels d'or).

La ponction-biopsie rénale a éliminé une amylose.

3) le syndrome de Turner représente le troisième élément de l'association. Il a été suspecté devant :

- le retard statural plus important que ne le voudrait la cyphose.
- le retrognathisme et un thorax arrondi.
- un âge osseux inférieur à l'âge réel à 13 ans.
- l'absence de caractères sexuels secondaires associé à une aménorrhée primaire.

Le diagnostic a été confirmé par le caryotype et l'absence de sexe chromatinien.

Pour les généticiens qui se sont intéressés à cette malade, il n'y a aucune relation entre ces trois affections. Il s'agit d'une coïncidence. Par ailleurs, l'ankylose en cyphose a conduit les chirurgiens à pratiquer une ostéotomie vertébrale : la statique vertébrale est devenue normale au prix d'une rectitude de la colonne dorso-lombaire de D6 à L3, la correction obtenue étant de l'ordre de 30 degrés.

Cas 21 à 38 (DILSEN)

En 1973, lors du congrès de KYOTO, DILSEN rapporte les conclusions suivantes, établies à la suite d'une enquête portant sur 105 turcs et arméniens (2/3 de turcs et 1/3 d'arméniens) atteints de maladie périodique (61 hommes et 44 femmes) :

- 33 des 105 patients (soit 31%) ont une atteinte sacro-iliaque bilatérale nette.
- 18 parmi ces 33 (soit 17%) ont par ailleurs des signes cliniques et radiologiques évidents de SA.
- plus de la moitié des 33 malades ont une atteinte articulaire caractérisée de MP.
- La prédominance masculine dans le groupe atteint de SA est nette (13 hommes, 5 femmes) en comparaison au groupe des sacro-iléites (20 hommes, 13 femmes).

-1/3 des patients atteints de SA présente des antécédents familiaux de MP et 1/3 d'entre eux des antécédents familiaux de SA.

- 2 frères et 2 soeurs de familles différentes ont à la fois une SA et une MP.

- enfin, l'incidence de l'amylose est assez élevée dans les différents groupes (20-25%).

LA MALADIE PERIODIQUE (RAPPEL GENERAL)

I - ETIOLOGIE

A - Origine ethnique

L'originalité de la maladie est de frapper presque exclusivement des sujets originaires du Bassin Méditerranéen (rives orientales et méridionales) : juifs, arméniens, arabes :

- juifs méditerranéens essentiellement et parmi eux les Sephardims (chassés d'Espagne au XVe siècle, ils gagnèrent l'Afrique du Nord) (61% des cas publiés pour SOHAR). (78).

- juifs européens orientaux plus rarement (Ashkenazims)

- arméniens (27% des cas pour SOHAR).

- arabes originaires du Proche-Orient (Liban, Syrie Irak, Israël) (12% des cas pour SOHAR).

- turcs.

Exceptionnellement, des cas ont été décrits hors de ce cadre géographique (Espagne, Italie, Grèce, France et même Belgique et Norvège).

B - Fréquence

Pratiquement inconnue il y a 25 ans, la maladie périodique est rapidement devenue l'objet de multiples travaux. Si l'on en juge les grandes séries publiées ces dernières années, elle serait fréquente (dans les régions occupées par les ethnies précédemment citées) :

- . 470 cas de SOHAR et HELLER en 1967 en Israël
- . 520 cas de MAMOU en 1970 en France
- . 120 cas d'ARMENIAN en 1973 au Liban
- . 100 cas de SCHWABE en 1974 aux USA et concernant des Arméniens.

. 102 cas de BRIDI au Liban en 1976

Les travaux récents proviennent surtout d'Israël :
HERNESS (40), du Liban : ARMENIAN (2), BRIDI (9)
NAFFAH-BITAR (59), de Turquie : OZER (62), OZDEMIR (61),
d'Irak : BAKIR (4) du fait de l'incidence ethnique de la
maladie.

Mais actuellement de nombreux cas sont observés en
Europe à cause des migrations de populations, chez des
sujets dont la famille est originaire du Bassin Méditerranéen
et plus particulièrement en France depuis le retour
des populations d'Algérie (BONTOUX) (8).

C - Sexe

La maladie se voit dans les deux sexes, un peu plus
fréquemment chez l'homme que chez la femme : 60% de cas
masculins pour SOHAR (78), 62% pour BITAR (7), 72% pour
ARMENIAN (2).

D - Etude génétique.

C'est une maladie familiale.

La répartition par fratrie, l'atteinte des 2 sexes,
sont en faveur d'une hérédité récessive autosomique (33).

L'incidence de la maladie est aggravée par les
mariages consanguins (le taux de consanguinité est estimé
à 18,2 % par SOHAR (78) dans les familles étudiées, pour
une consanguinité générale estimée à 10 % dans les popula-
tions dont sont issues ces familles). La dominance apparen-
te dans les familles où plusieurs générations sont attein-
tes s'explique probablement par le mariage d'un homozygote
avec un hétérozygote.

A l'intérieur d'une même famille, la fratrie est
plus durement touchée que les parents.

Les cas concernant plusieurs générations sont rares
les études génétiques et familiales étant relativement
récentes (REIMANN a pu étudier 5 générations) (65).

SOHAR (78) évalue à 900 000 la population Sephardim en Israël et dénombre 455 cas de maladie périodique. Il constate que l'indidence est de 1 pour 2000 habitants et que la fréquence du gène est de 1/45 soit 0,22.

Il distingue 2 caractères phénotypiques :

- le caractère phénotypique I que représente la forme commune avec sa triade symptomatique, pouvant secondairement se compliquer d'amylose.

- le caractère phénotypique II où l'amylose rénale est le premier signe.

La nature de la génopathie transmise est inconnue. Il n'existe pas à ce jour d'étude des groupages leucocytaires dans la littérature (DAUSSET) (20).

E - Age de début (tableau 1) (cf P.63)

Le début dans l'enfance et l'adolescence est de règle : 54% des accès commencent avant l'âge de 10 ans et 84% avant l'âge de 20 ans.

Les débuts tardifs sont beaucoup plus rares : 15,5% entre 20 et 40 ans.

En l'absence de symptômes antérieurs retrouvés par l'interrogatoire, on doit éliminer le diagnostic de maladie périodique débutante après l'âge de 40 ans.

II - SYMPTOMES

La maladie périodique est caractérisée par la survenue répétée d'épisodes paroxystiques de fièvre, de douleurs abdominales, thoraciques et articulaires.

Elle est plus "récidivante", "récurrente", que "périodique", car les accès se succèdent sans aucune périodicité. Entre chaque accès, le sujet est en parfaite santé.

L'évolution depuis l'enfance, s'étale sur toute la vie, faite de ces poussées paroxystiques capricieuses.

Elle est dominée par le risque redoutable, mais non obligatoire, de survenue d'une néphropathie amyloïde qui conditionne le pronostic vital.

A - Symptômes de début

Le début se fait par :

- une crise douloureuse abdominale le plus souvent (55,2% des cas pour SOHAR, 61% pour ARMENIAN, 88% pour BITAR).
- une crise articulaire (0% des cas pour ARMENIAN, 10% pour BITAR, 26,1% pour SOHAR).
- une crise douloureuse thoracique, plus rarement (2% des cas pour BITAR, 3,9% pour ARMENIAN, 5,1% pour SOHAR)
- un accès fébrile isolé (3% des cas pour SOHAR)
- une néphropathie amyloïde (2% environ des cas pour SOHAR)

HELLER constate que les signes abdominaux et articulaires peuvent survenir au cours d'une même année dans 35% des cas.

Il est donc souvent difficile de reconnaître la maladie au début, tant que les symptômes restent isolés.

Pour certains auteurs (CATTAN (16), SIGUIER (76) ROBERT D'ESHOUGHES (67)), il existe des signes annonciateurs (lassitude, malaise, sensations abdominales bizarres) que les malades et leurs parents apprennent vite à reconnaître.

Au début les poussées sont rares (1 à 2 par année pour SIEGAL) puis elles se multiplient (de 1 par semaine à 1 par mois).

B - Période d'état (tableau 2) (cf p. 64)

La triade symptomatique associe le plus souvent : accès fébriles, douleurs abdominales et signes articulaires. D'autres symptômes peuvent s'ajouter : crises thoraciques, signes cutanés et rénaux.

1 - L'accès fébrile

Il est constant à un moment quelconque de l'évolution. Dans la plupart des cas, il est qualifié de "pseudo-palustre" car il est d'installation brutale, avec frissons, élévation de la température à 39°-40°, et de durée brève (24 à 36 heures) (26)(77).

Il peut être isolé (rarement pour les auteurs israéliens, dans 30% des cas pour SIGUIER (77)).

Le plus souvent il accompagne une crise abdominale articulaire ou thoracique. Dans ces cas, la température s'élève dans les heures qui suivent l'apparition des algies et redevient normale à la fin de la crise (BONTOUX) (8).

Il peut être absent, notamment pendant les poussées articulaires.

Des variations s'observent chez un même malade, ou d'un malade à un autre, l'accès fébrile pouvant s'installer progressivement ou se prolonger plusieurs jours.

2- Les crises abdominales

Elles sont extrêmement fréquentes (dans 95% à 98% des cas, suivant les auteurs).

Elles sont pratiquement indispensables pour faire le diagnostic (associées à la notion ethnique et familiale et aux autres accès, fébriles en particulier).

Elles peuvent précéder les signes articulaires de 1 à 16 ans (HELLER) (39).

Débutant brutalement, d'emblée paroxystiques, elles s'accompagnent de nausées, vomissements, arrêt des matières et des gaz (mais tous les degrés d'intensité peuvent se voir, d'après SOHAR (78)).

Elles siègent en général à l'épigastre ou dans l'hypocondre droit.

L'examen montre une défense pariétale nette et l'absence de mouvements péristaltiques.

Il existe de nombreux niveaux hydro-aériques sur la radiographie sans préparation de l'abdomen.

La laparoscopie, lorsqu'elle est possible, montre une congestion aigue du péritoine et des mésos, parfois une exsudation diffuse ou localisée de la séreuse péritonéale, souvent des phénomènes adhérentiels (DEBRAY) (21).

L'évolution se fait vers la résolution spontanée et complète en 48 heures. La répétition des crises à intervalles irréguliers est la règle.

Ces crises évoquent donc tout à fait l'urgence chirurgicale abdominale et expliquent la multiplication des interventions pour appendicite aigue, occlusion, cholécystite aigue etc.. (5).

Néanmoins, il faut tenir pour suspect un accès abdominal qui ne s'atténue pas en 24 heures (MICHAELI) (56).

3 - Les manifestations articulaires

Nous les détaillerons en raison de leur importance dans la maladie et de leur polymorphisme.

Elles sont l'objet de nombreuses études récentes : LIEVRE (48), CAMUS (11), BONTOUX (8), CAROIT-LEQUESNE (13), MAKIN (50), HELLER (39), IDEE (41)

Leur fréquence est appréciée entre 24 % (SIEGAL) (75) et 78 % (HELLER) (39). En moyenne : 2/3 des cas.

Elles apparaissent précocément, dans l'enfance et peuvent être inaugurales (CATTAN-LIEVRE) (47).

Sur les 34 malades de HELLER (39) le premier épisode survient :

- 19 fois avant l'âge de 10 ans
- 10 fois entre 10 et 20 ans
- 5 fois entre 21 et 26 ans.

Elles peuvent demeurer isolées (SIGUIER) (76) ou être associées aux autres manifestations de la maladie.

Elles évoluent habituellement par crises aiguës récidivant de façon irrégulière, comme les autres symptômes de la maladie (3).

Certains malades invoquent le rôle déclenchant d'un traumatisme ou d'une marche prolongée.

On peut observer :

a) des arthralgies : modérées, accompagnées de myalgies, elles sont souvent satellites des accès fébriles, et des crises abdominales.

b) des arthrites aiguës :

Elles sont fréquentes :

- le plus souvent, ce sont des monoarthrites aiguës (simulant l'arthrite septique ou la goutte).

- rarement des polyarthrites (pouvant alors évoquer une maladie de Bouillaud).

+ Le début de ces arthropathies est brutal avec douleur vive, impotence fonctionnelle totale, chaleur, rougeur et tuméfaction locales. La température est à 39°-40°. Un syndrome abdominal est fréquemment associé.

+ Les articulations atteintes sont de préférence celles des membres inférieurs (surtout genou, cheville, hanche, plus rarement les articulations du pied (LOOP)(49), mais aussi : épaules, métacarpophalangiennes, coudes, poignets, temporo-maxillaires, sacro-iliaques, sterno-claviculaires (par ordre de fréquence décroissante).

Les symptômes sont à leur maximum en 1 à 2 jours.

+ La biologie ne montre que des signes d'inflammation non spécifique :

. accélération de la vitesse de sédimentation.

. élévation du taux de fibrinogène plasmatique

. élévation des alpha 2 et des gamma-globulines à l'électrophorèse des protéines sériques.

Il existe très fréquemment une hyperleucocytose pendant l'accès, entre 10 000 et 18 000 éléments par mm³ (BONTOUX) (8).

Le taux des anticorps antistreptolysines est presque toujours normal, cependant certains auteurs le trouvent élevés (MONNET (57)- BONTOUX (8)).

Surtout les examens biologiques spécifiques d'autres maladies rhumatismales sont négatifs : le test au Latex et la réaction de Waaler-Rose sont négatifs, absence d'anticorps antinucléaires, absence de cellules de HARGRAVES, uricémie normale (sauf en cas de néphropathie amyloïde).

+ Les radiographies sont normales ou peuvent montrer une tuméfaction des parties molles, parfois une ostéoporose épiphysaire totalement régressive (74).

+ Le liquide articulaire ne présente aucune spécificité (HELLER (39)- MAKIN- LEVIN (50)). Il peut être clair ou légèrement trouble, de faible viscosité. Le nombre d'éléments est variable, le plus souvent élevé (de 200 à 100 000/mm³) avec une majorité de polynucléaires (SIEGAL) (75). Il est amicrobien.

+ L'histologie de la synoviale (HELLER (39), CAROIT (13), STIN (80)) révèle un aspect de synovite aiguë non spécifique : dilatation vasculaire, exsudation de polynucléaires, prolifération de cellules synoviales mononucléées et infiltration modérée de lymphocytes.

+ Ces accès aigus évoluent vers la régression totale avec récupération fonctionnelle en 3 à 8 jours, au maximum en 3 semaines (39). Ils récidivent à des intervalles irréguliers (de quelques jours à quelques mois), de façon variable chez un même individu, en alternance avec les

autres manifestations de la maladie ou en association à elles. Les poussées atteignent le plus souvent la même articulation (GODEAU) (33).

c) Arthropathies sub-aigües

Rarement certaines crises se prolongent au-delà de 3 semaines, parfois pendant plusieurs mois (9 cas sur 400 pour HELLER).

La douleur est alors modérée, l'épanchement intra-articulaire est abondant, les signes inflammatoires locaux (rougeur et chaleur) sont minimes. Les muscles adjacents sont contracturés de façon douloureuse puis s'amyotrophient. La température est normale.

Ce sont les articulations du bassin et des membres inférieurs qui sont les plus fréquemment touchées, mais toutes les articulations peuvent subir de telles poussées sub-aigües (citons les 2 cas exceptionnels d'arthrite sub-aigüe des sterno-claviculaires rapportées par REIMANN (66)).

La biopsie synoviale, après un mois ou deux d'évolution, montre une prolifération de tissu granuleux et une agrégation nodulaire lymphocytaire péri-vasculaire (HELLER) (39).

Radiologiquement, l'ostéoporose est plus importante et peut atteindre l'ensemble du membre inférieur. Elle peut ne pas régresser complètement : dans 2 cas de HELLER, elle persistait 2 à 7 ans après une attaque prolongée (39).

Malgré leur gravité apparente (pouvant conduire à une arthrotomie : 4 cas de MAKIN (50)) ces arthropathies sub-aigües finissent par guérir totalement cliniquement en 6 à 8 mois, dans la plupart des cas (SIEGAL (75), HELLER (39), MAKIN (50)).

d) Arthropathies chroniques

Après une seule poussée initiale aigüe, ou après une série d'épisodes fluxionnaires, un petit nombre de cas évoluent vers l'arthropathie chronique (SOHAR-GAFNI-HELLER) (78).

On a pu ainsi observer :

+ des monoarthrites chroniques : au niveau des hanches (17 cas dans la littérature), des genoux, des sacro-iliaques (pour HELLER, elles seraient atteintes seulement dans les formes prolongées), les épaules, les métatarsophalangiennes.

En cas d'atteinte de la hanche, tous les auteurs insistent sur l'importance des signes fonctionnels avec évolution vers la coxopathie douloureuse et enraidissante, ayant nécessité dans plusieurs cas le recours à l'arthroplastie (GUMPEL (38), HERNESS (40)). Un de nos malades (observation personnelle n°8) présente ainsi une coxopathie chronique douloureuse avec aspect de "coxite constructive" sur les radiographies (nous rapportons cette observation de façon plus précise dans nos observations personnelles).

La biopsie synoviale montre un aspect de synovite chronique avec fibrose, prolifération de plasmocytes et présence de phagocytes contenant de l'hémossidérine (MAKIN) (50).

Radiologiquement, on note des lésions d'ostéoarthrite (avec pincement de l'interligne, ulcérations sous-chondrales) puis ostéocondensation (HELLER) (39).

Enfin la constitution de lésions "arthrosiques" peut s'observer (avec réaction ostéophytique rapide au niveau des hanches) (HELLER (39), WELFING (82)).

+ de polyarthrite chronique : exceptionnellement (un cas rapporté par SIGUIER (76)).

+ de spondylarthrite ankylosante avec ses lésions radiologiques propres : sa survenue, bien que rare,

semble d'une fréquence supérieure à la normale comme nous le verrons ultérieurement.

4 - Les accès thoraciques

Comme le péritoïne, la plèvre et le péricarde peuvent participer au processus, de façon isolée, ou en association aux autres symptômes (8) :

. formes pleurales : la douleur est héli-thoracique et il peut s'y ajouter une dyspnée. L'examen radioscopique peut saisir une hypocinésie d'une coupole diaphragmatique, voire un discret et fugace épanchement pleural. Ces accès pleuraux sont d'installation brutale et de résolution rapide, sans séquelles.

. formes péricardiques : on connaît quelques rares observations de péricardites, avec épanchement très discret, dont le diagnostic est confirmé à l'ECG.

Il faut les différencier des péricardites urémiques survenant à la phase terminale d'une insuffisance rénale amyloïdienne.

5 - Autres manifestations

- Les signes cutanés : ils sont fréquents pour SOHAR (78) (47 %). L'érythème érysipélateux en est l'élément le plus représentatif; siégeant aux membres inférieurs, il est constitué de placards cellulo-épidermiques de 5 à 20 cm², réguliers, rouges vifs, très douloureux. Ils sont isolés, ou accompagnés d'un état sub-fébrile et d'arthralgies. La constatation d'éléments purpuriques aux membres inférieurs est possible, pouvant poser des problèmes diagnostiques avec le purpura rhumatoïde.

D'autres lésions ont été signalées à type d'urticaire, oedème, nodules à disposition péri-articulaires.

- autres manifestations rares :

- . hématomés, hémoptysies
- . hydrocèle de la vaginale
- . parotidite avec hypersialorrhée

. troubles psychiques (psychose périodique :
MAMOU)

. hématurie (en dehors de toute amylose)

. par contre, il ne semble pas que les ménin-
ges puissent participer aux accès, au même titre que les
autres séreuses.

6 - Dans l'intervalle des accès, deux éléments sont
signalés :

. la splénomégalie

Sa constatation est assez banale chez des
sujets originaires du Bassin méditerranéen. Elle s'observe-
rait dans 40 % des cas pour EHRENFIELD (26) et s'associerait
2 fois sur 5 à une amylose.

. des anomalies rétiniennes au fond d'oeil,
à type de points de capillarose blanc-jaunâtres, sans signes
fonctionnels (33).

III - SIGNES BIOLOGIQUES

Il n'y a aucun signe pathognomonique. Il faut souli-
gner la négativité des recherches bactériennes, virales,
parasitaires, endocriniennes.

Les anomalies observées de façon constante sont peu
spécifiques. Il s'agit :

A - D'un syndrome inflammatoire avec

. une vitesse de sédimentation très accélérée
pendant les crises, parfois même en dehors d'une crise.

. une augmentation du taux du fibrinogène
sanguin.

. à l'électrophorèse des protéines sériques, une
élévation des alpha-2 et des gamma-globulines, avec parfois
diminution de l'albumine.

B - D'une hyperleucocytose à 10 ou 20 000 éléments/MM3
(pouvant même atteindre 40 000) pendant les accès, avec
polynucléose à 80 %.

Une leucocytose modérée peut être retrouvée en dehors des crises, plus rarement une neutropénie cyclique (SIGUIER) (76).

De façon beaucoup plus inconstante on a pu observer :

- . la présence d'agglutinines irrégulières (BENHAMOU) (6).

- . une augmentation du taux des anticorps antistreptolysines et antistreptokinases (MONNET (57) et BONToux (8)).

- . la présence d'anticorps sériques (MAMOU) (53) (anti-muscles striés, anti-mitochondrie, antinucléaire, anti-thyroïdien).

IV - EVOLUTION

La dénomination "maladie périodique" est impropre car la périodicité manque le plus souvent.

A - Les accès se répètent (à peu près identiques dans leur expression clinique) à des intervalles allant de quelques semaines à quelques années (gênant d'autant l'interprétation des essais thérapeutiques).

- Dans les cas les plus fréquents, les crises sont très espacées et le sujet est en parfaite santé, dans l'intervalle, peu gêné au cours de sa vie socio-professionnelle. Au fil des années, les crises s'espacent et perdent de leur acuité.

Il faut noter que la fatigue, les contrariétés, les changements de climat peuvent favoriser la survenue des accès, alors qu'au contraire la grossesse peut les espacer.

- Dans d'autres cas, la maladie prend un aspect subintrant (SIGUIER) (76) : les accès fébriles et les crises douloureuses se succèdent sans interruption, faisant redouter l'association à une amylose.

B - L'association à une amylose transforme en effet totalement le pronostic de la maladie périodique.

Dès 1951, CATTAN et MAMOU la signalaient comme étant redoutable (16).

L'incidence de cette amylose varie entre 8 et 20 % selon les auteurs (ARMENIAN (2), BITAR (7)) et même 25 % pour DILSEN (24), 50 % pour OZER ce qui paraît excessif (62) (Cf tableau 2).

Elle serait plus fréquente chez les juifs ashkenazi et les arméniens (SIEGAL) (75).

Elle survient en principe après une dizaine d'années d'évolution, les délais plus longs (30 et 40 ans) sont exceptionnels.

Elle se manifeste parfois par une splénomégalie (mais jamais par une hépatomégalie).

Le plus souvent, elle est découverte à l'occasion de ses déterminations rénales, évoluant schématiquement en plusieurs phases :

- une phase pré-clinique ou le diagnostic d'amylose est cependant possible par la biopsie rénale
- une phase caractérisée par une protéinurie plus ou moins importante, au début isolée, polymorphe puis accompagnée d'un syndrome néphrotique. La protéinurie est fréquemment accompagnée d'hématurie microscopique.
- enfin une phase terminale avec installation d'une insuffisance rénale (qui amène la régression de la protéinurie) avec une fois sur deux : HTA, anémie, acidose métabolique.

L'évolution est mortelle en 3 à 5 ans après la découverte de la protéinurie (d'après SOHAR (78)) mais des évolutions plus prolongées (10 ans) ont été signalées (BEL (5), LAGRUE (44)).

De très exceptionnels cas de protéinurie régressive non liée à une néphropathie amyloïde ont été rapportés : elle serait alors accompagnée d'hématurie.

Il n'y a pas de relation entre la survenue de la maladie amyloïde et l'âge de début, la fréquence, la gravité des crises de maladie périodique.

Le diagnostic d'amylose est établi par la biopsie. (l'épreuve au rouge congo a été abandonnée car peu fiable et dangereuse).

La biopsie gingivale et la biopsie rectale sont de pratique aisée mais peuvent être prises en défaut (résultats positifs dans 17 % à 85 % des cas : GROUT (37)).

Par contre, la biopsie rectale est concluante dès qu'il existe une protéinurie : le pourcentage de réussite est de 80 à 90 %. (GROUT) (37).

La biopsie à l'aiguille fine de la graisse sous-cutanée est également sûre et de réalisation simple (STENKVIST) (79).

Enfin, la biopsie de l'intestin grêle, aisément réalisable aujourd'hui, donne des résultats positifs en cas d'amylose digestive (sur 68 sujets atteints d'amylose digestive vérifiée à la biopsie du grêle par GILAT et SOHAR (32), 31 étaient atteints de maladie périodique).

Cette amylose est de type réticulaire, affectant les vaisseaux de tous les organes et de préférence les reins, mais aussi les surrénales, la rate (d'où la fréquence de la splénomégalie), les septums pulmonaires interalvéolaires, l'intestin grêle. Le foie est rarement atteint (artérioles intra-hépatiques), et la biopsie hépatique est donc une méthode de diagnostic aléatoire. Il n'y a ni macroglossie, ni manifestations neurologiques ou cardiaques (LAGRUE) (44).

On admet depuis les travaux de SOHAR et HELLER (78) que l'amylose n'est pas une complication de la maladie périodique mais une association à celle-ci.

La transmission héréditaire de la tare est autosomique récessive avec deux phénotypes ayant chacun une pénétrance indépendante, l'un responsable de la maladie périodique, l'autre de l'amylose : il y aurait un gène unique pléiotropique :

- dans le type I, la maladie évolue sous forme de crises aiguës récidivantes, l'amylose étant secondaire ou n'apparaissant jamais.

- dans le type II, la maladie amyloïde est la première en date ; elle peut d'ailleurs à elle seule résumer toute l'affection.

Il y a donc quatre possibilités (qui sont toutes vérifiées) :

- 1) maladie périodique isolée
- 2) amylose isolée
- 3) maladie périodique précédant l'amylose
(phénotype I)
- 4) amylose précédant la maladie périodique
(phénotype II).

V - PHYSIO-PATHOGENIE

La nature de la maladie reste toujours inconnue. Il ne paraît pas s'agir d'une affection virale, bactérienne ou parasitaire.

Plusieurs théories ont été avancées (MAMOU) (51)

1) L'hypothèse allergique est basée sur le caractère fluxionnaire régressif des accès, l'association fréquente à de l'asthme, urticaire, coryza.

Des régimes sans lait ni graisses ont été essayés (les douleurs abdominales pouvant évoquer "une allergie digestive") : les résultats ne sont pas concluants (SOHAR). Par ailleurs, il manque l'éosinophilie et les antihistaminiques et corticoïdes se sont avérés inefficaces.

2) L'hypothèse d'une maladie génétique, héréditaire et familiale de nature métabolique est plus vraisemblable.

La nature génétique de la maladie est certaine : il existe une erreur métabolique transmise héréditairement avec deux phénotypes différents : l'un commandant les crises viscérales l'autre l'amylose.

Mais le support de l'erreur métabolique éventuelle est encore inconnu.

Le rapport de l'affection avec la fièvre à étiocholanolone mérite une mention spéciale (a suscité de nombreux travaux (52)). L'étiocholanolone est un stéroïde, métabolite normal des androgènes testiculaires et surrénaliens, pyrogène sous sa forme libre, non conjuguée. Mais la fièvre à étiocholanolone ne s'accompagne jamais de néphropathie amyloïde et par ailleurs le dosage de l'étiocholanolone libre sérique s'est toujours avéré négatif dans la maladie périodique. Il existe peut-être un autre stéroïde pyrétogène qui reste à découvrir (pour certains, ce serait l'acide lithocholique d'origine biliaire).

Pour expliquer la récurrence des symptômes, un mécanisme immunologique pourrait être en cause : le stéroïde inflammatoire anormalement libéré dans le plasma serait lié à une globuline et ce complexe hormono-protéique pourrait devenir antigénique et produire des anticorps. Les crises paroxystiques pourraient naître soit du conflit antigène-anticorps, soit du fait de l'action du stéroïde sur les séreuses péritonéales, articulaires ou pleurales (53).

Cette théorie qui fait de la maladie périodique une maladie auto-immune consécutive à un trouble métabolique génétique ne pourra être retenue que si les recherches immunologiques en cours montrent des anticorps antiglobulines, anti-stéroïdes ou antiséreuses.

VI - DIAGNOSTIC

L'individualité de la maladie périodique est certaine. Cependant, l'absence de critères biologiques

ou anatomiques précis conduit à baser le diagnostic sur la seule réunion des signes suivants :

- caractères ethniques
 - caractères familiaux
 - caractères cliniques (répétition d'accès fébriles accompagnés de crises douloureuses abdominales, articulaires et thoraciques),
- et sur l'exclusion de tout autre diagnostic possible : valeur de la négativité des tests rhumatismaux, bactériens, viraux, parasitaires.

De ce fait, on conçoit que de nombreuses formes atypiques doivent échapper au recensement.

VII - TRAITEMENT

De multiples thérapeutiques ont été essayées. Leur efficacité est difficile à juger en raison du caractère capricieux de la maladie.

1) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Pendant la crise, les différents auteurs signalent l'efficacité des salicylés, de la phenylbutazone, de la glafénine, de l'acide niflumique, tant sur l'hyperthermie que sur les douleurs abdominales et articulaires.

En dehors de la crise, ils ne semblent pas posséder d'action préventive nette et ne peuvent être employés au long cours en raison de leurs inconvénients (GROUT) (37)

2) La corticothérapie

Son effet est très inconstant. Elle est bénéfique surtout dans les poussées d'arthrites. Mais son usage doit être de courte durée en raison de ses inconvénients et surtout de son effet nocif sur l'amylose qu'elle aggraverait (LAGRUE) (44).

3) Les antipaludéens de synthèse

Ils donnent de bons résultats à long terme dans certaines observations (ROBERT D'ESHOUGHES (67)) en particulier la chloroquine. Mais leurs inconvénients (dépôts cornéens et rétinopathies) justifient la prudence dans

dans leur emploi.

4) Les norstéroïdes (dérivés de la nortestostérone)

Leur utilisation est née d'un fait clinique : l'accalmie apportée par la grossesse et le répit éprouvé par les patientes utilisant les anticonceptionnels (MAMOU) (51).

Leur efficacité est très inconstante : en cas d'effet favorable, l'interruption des crises est immédiate et peut se prolonger 18 mois. Les inconvénients sont nombreux (impuissance, troubles des règles, troubles de croissance). Il ne peut donc s'agir d'un traitement de fond mais seulement d'un traitement de relais à tenter dans les formes prolongées ou subintrantes.

5) Les immuno-suppresseurs

La maladie périodique pourrait être de nature auto-immune pour certains auteurs (par action antigénique d'un stéroïde inflammatoire anormalement libéré dans le plasma (MAMOU) (53)).

Cette hypothèse a conduit à essayer les immuno-suppresseurs.

L'utilisation de la 6-mercaptopurine (100 mg par jour) semble avoir été la plus efficace pour MAMOU (51) (raréfaction des crises douloureuses et abdominales dans des formes graves et invétérées) mais elle n'est à employer qu'exceptionnellement sous surveillance hématologique. On doit l'éviter chez le sujet jeune en raison du risque carcinologique et du retentissement génétique.

6) La colchicine

Une place à part doit lui être réservée : elle paraît donner de brillants résultats quand elle est administrée au long cours (19).

Dès 1952, lors de leur première observation de maladie périodique, MAMOU et CATTAN (16) essayent un traitement par la Colchicine et observent une amélioration. MAMOU l'étudie ensuite en traitement curatif et préventif mais

l'intolérance manifestée par certains malades lui fait abandonner cette thérapeutique.

En 1972, GOLDFINGER (34) reprend ce traitement et publie des résultats favorables au long cours avec de petites doses (1 à 1,5 mg par jour).

Depuis 1972, une trentaine de publications font état de l'efficacité de cette thérapeutique (travaux d'ENAKIM (29) en 1973, GOLDSTEIN (36) en 1974, REIMAN (66) en 1974, thèse de B. GROUT (37) en 1975, CATTAN (17) en 1975, étude en double aveugle de WOLFF en 1975, récente publication de MAMOU (54) en 1976)

- la colchicine semble très active dans la prévention des crises thermiques et douloureuses : administrée à petites doses (1 à 2 mg /jour), sur plusieurs mois, elle diminue la fréquence des accès dans 80 % des cas (MAMOU) (54). Son arrêt entraîne la reprise des crises avec exacerbation des symptômes. Aucun autre anti-inflammatoire n'entraîne d'aussi longues accalmies (plusieurs mois).

- la colchicine serait également efficace pour stopper une crise aiguë mais uniquement par voie intraveineuse, à la dose de 3 mg (MAMOU) (54).

- sur le plan biologique, on constate une diminution de la vitesse de sédimentation et du taux sanguin de fibrinogène. Par contre, il n'y a aucune régression des signes rénaux (protéïnurie, hématurie) en cas d'amylose associée (bien qu'expérimentalement, elle protège la souris de l'amylose induite par la caséine)

- la colchicine agirait par son action anti-inflammatoire en inhibant la phagocytose des polynucléaires, en diminuant la formation de kînine par ceux-ci et la libération d'enzymes lysosomiales, en empêchant la formation de fibrinogène (19).

Ces actions contribuent à rompre le cycle de l'inflammation à son origine et ainsi à prévenir le développement des signes cliniques.

De façon expérimentale chez la souris, elle semble interférer dans l'assemblage des fibrilles amyloïdes comme elle le fait avec les fibres collagène.

- Pour éviter les inconvénients de la colchicine, (troubles digestifs, sanguins et surtout le risque hypothétique d'altérations chromosomiques et l'oligospermie) les auteurs conseillent d'interrompre le traitement quelques mois chez les couples jeunes et de le remplacer par un autre anti-inflammatoire (salicylés, glafénine, acide niflumique).

Il semble donc que la colchicine soit une thérapeutique préventive efficace mais il faudra encore du recul avant d'être sûr de sa valeur réelle.

AGE DE DEBUT DE LA M.P. (TABLEAU 1)

AUTEURS	ARMENIAN :	BITAR :	SCHWABE :	SIEGAL :	SOHAR :	TOTAL
	:	:	:	:	:	
Nombre de Cas	120	52	100	50	470	792
	:	:	:	:	:	
AGE :	:	:	:	:	:	
0-9 ans	53 %	42 %	50 %	24 %	62 %	54 %
	:	:	:	:	:	
10-19 ans	29 %	38 %	31 %	36 %	27 %	30 %
	:	:	:	:	:	
20-29 ans	15 %	8 %	14 %	28 %	9 %	12 %
	:	:	:	:	:	
30-39 ans	3 %	12 %	4 %	8 %	2 %	3,5 %
	:	:	:	:	:	
40-50 ans	0 %	0 %	1 %	4 %	0 %	0,5 %
	:	:	:	:	:	

FREQUENCE DES SYMPTOMES DE LA M. P. A LA PHASE D'ETAT (TABLEAU 2)

Auteurs	ARMENIAN	BITAR	SCHWABE	SIEGAL	SOHAR	TOTAL
Nombre de cas	120	52	100	50	470	792
Fièvre	96 %	100 %	100 %	100 %	100 %	99,5 %
S. abdominaux	97 %	96 %	96 %	98 %	95 %	95,6 %
S. articulaires	66 %	48 %	37 %	24 %	78 %	65,6 %
S. thoraciques	78 %	48 %	87 %	68 %	42 %	55 %
S. cutanés	20 %	12 %	8 %	8 %	47 %	33,2 %
Amylose	8 %	8 %	0 %	-	26,5 %	18,6 %

LES ATTEINTES PELVIRACHIDIENNES ET LES SACRO-ILIITES ISOLEES

I - ATTEINTES PELVIRACHIDIENNES

A - Fréquence

L'atteinte pelvirachidienne au cours de la maladie périodique semble rare. En effet parmi les derniers grands travaux sur la MP, peu d'auteurs la mentionnent :

- 0 cas sur 470 pour SOHAR en 1967 (78)
- 0 cas sur 120 pour ARMENIAN en 1973 (2)
- 0 cas sur 100 pour SCHWABE en 1974 (71)
- 3 cas sur 27 (= 3,70 %) pour DILSEN en 1963 (23)
- 3 cas sur 400 (= 0,75 %) pour HELLER en 1966 (39)
- 18 cas sur 105 (= 17 %) pour DILSEN en 1973 (24)
- 2 cas sur 52 (= 3,85 %) pour BITAR en 1974 (7)

Nous avons pu retrouver 38 observations dans la littérature que nous détaillons.

Enfin, nous avons personnellement observé cette atteinte à 3 reprises, parmi 17 cas de maladie périodique.

B - Conditions d'apparition

1) Sexe : la prépondérance masculine est nette : sur les 33 observations de la littérature où le sexe est précisé, 25 sont de sexe masculin, 8 sont de sexe féminin (dont un syndrome de TURNER : obs. 20 de la littérature). Nos 3 patients sont de sexe masculin.

Au total 80 % des cas concernent des hommes et 20 % des femmes.

2) Age de début de la SA et ancienneté de la MP :

- Dans les observations de la littérature, la découverte de la SA s'effectue :
 - . dans l'enfance avant 6 ans (2 cas)
 - . au cours de l'adolescence entre 14 et 18 ans (6 cas)
 - . à l'âge adulte entre 21 et 37 ans (6 cas).

Les signes de pelvispondylite apparaissent secondairement à ceux de la maladie périodique dans 18 cas, dans un délai de 6 à 29 ans.

Dans 2 cas seulement, la SA précède la maladie périodique : il s'agit de SA à début juvénile (5 et 6 ans) et les signes propres à la maladie périodique se sont révélés à 13 et 18 ans (Obs 16 et 20 de la littérature).

- Dans nos 3 observations personnelles, les symptômes pelvi-rachidiens sont apparus à 20, 15 et 17 ans alors que ceux de la maladie périodique étaient présents dès l'enfance pour les 2 premières observations (à 12 et 24 mois) et dans l'adolescence (16 ans) pour la troisième observation.

- Au total, l'âge d'apparition de la SA est en moyenne de 22 ans.

3) Répartition géographique et ethnique :

Elle correspond à celle de la maladie périodique : nette prédominance des israélites (16 cas) natifs d'Afrique du Nord (13 des 16 cas), arméniens, libanais, turcs. Nos 2 premiers patients sont israélites, nés en Afrique du Nord, le troisième est libanais et vit en Afrique.

4) Facteurs déclenchants

Il n'a pas été observé d'affections pouvant se compliquer d'une SA telles que : psoriasis, syndrome de FIESSINGER-LEROY-REITER, affections intestinales (rectocolite hémorragique, iléite de CROHN, dysenterie bacillaire ...).

C- Etude clinique

Notre étude porte sur 23 observations (20 observations détaillées de la littérature sur les 38 comportant l'atteinte pelvi-rachidienne et 3 observations personnelles).

1) Mode de début

.Le plus souvent la pelvispondylite se révèle

par des douleurs rachidiennes, de nature inflammatoire, lombo-sacrées (8 cas) dorsales (2 cas) cervicales (3 cas).

. Des talalgies à bascule, intermittentes, ont été révélatrices dans 3 cas.

. Dans 2 cas on trouve des douleurs inguinales, en rapport avec une coxite débutante et accompagnant les douleurs rachidiennes.

- . Nos 3 patients ont débuté leur pelvispondylite
 - 1'un par des sacralgies
 - les 2 autres par des lombalgies accompagnées de talalgies.

2) Symptômes cliniques

A la phase d'état, il existe des signes patents de pelvispondylite dans toutes les observations :

- les lombo-sacralgies sont présentes dans 23 cas sur 23 soit 100 %.
- dorsalgies : 8 cas sur 23 = 34 %
- cervicalgies : 7 cas sur 23 = 26 %
- talalgies : 3 cas sur 23 = 13 %
- raideur rachidienne lombaire : 14 cas sur 23 = 60 %
- diminution de l'ampliation thoracique : 10 cas sur 23 = 43 %
- raideur cervicale : 8 cas sur 23 = 34 %
- les atteintes articulaires périphériques : il est parfois difficile de les rattacher à la SA plutôt qu'à la MP puisqu'elles peuvent s'observer dans les 2 affections. Néanmoins, nous avons retenu 10 observations où des arthropathies périphériques sont apparues simultanément ou secondairement aux symptômes pelvirachidiens, à évolution sub-aigue ou chronique, se différenciant ainsi des poussées articulaires classiquement aiguës et résolutives de la MP.

Parmi ces 10 observations (= 45,5 % des cas) avec atteintes articulaires périphériques, nous avons noté :

- 9 tableaux de coxites douloureuses et invalidantes, chroniques avec déficit fonctionnel (7 cas unilatéraux, 2 cas bilatéraux) = 41 % des cas. Rappelons que

l'on rencontre environ 2 à 3 % de coxites chroniques dans la MP (WELFING) (83), contre 23 % (Thèse de CARON) (15) à 40 % (FORESTIER) (73) dans la SA.

- 2 poussées inflammatoires des genoux.
- 3 poussées inflammatoires des chevilles
- 2 atteintes des articulations temporo-maxillaires.
- 1 atteinte métatarso-phalangienne.

Ces atteintes des genoux, chevilles et temporo-maxillaires étaient contemporaines de l'atteinte des articulations coxo-fémorales pré-citées dans 5 cas. Elles ont été transitoires, avec récupération fonctionnelle totale dans un délai variable.

- enfin, une uvéite est signalée.

Dans nos 3 observations personnelles, nous avons retrouvé :

- des lombo-sacralgies avec talalgies, accompagnées de raideur lombaire (et d'une mise en tension douloureuse des sacro-iliaques dans le premier cas).

- des cervicalgies avec limitation des mouvements du rachis cervical.

- une diminution de l'ampliation thoracique

- un tableau de coxite gauche douloureuse et enraidissante très invalidante dans la première observation (ayant conduit à l'arthroplastie) accompagnée d'épisodes fluxionnaires transitoires des chevilles, de la 2^e métatarsophalangienne droite et des temporo-maxillaires.

- un épisode douloureux et régressif de la hanche droite dans la deuxième observation.

D - Etude biologique

Les signes biologiques n'ont rien de spécifique. On trouve un syndrome inflammatoire associant :

- une accélération de la vitesse de sédimentation, persistante en dehors des poussées douloureuses.

- une augmentation des alpha 2 globulines et du taux de fibrinogène sanguin.

Les anticorps antistreptococciques sont élevés à des taux variant entre 240 et 1200 unités dans 4 observations de la littérature (n°5,10,12,13).

Le test au Latex est positif entre 1/200 et 1/2000 dans une observation (N°15).

Un seul patient (Obs N°14) est suspect d'amylose la ponction biopsie rénale ayant mis en évidence une petite plage métachromatique au rouge congo, faiblement réfringente. (DILSEN (24) a constaté une amylose dans 25 % des cas comportant l'association SA-MP).

Il n'y a pas d'anomalies des fonctions rénales sauf dans l'observation n°15 où l'on signale une hématurie intermittente (100 000 hématies/minute), sans protéinurie.

Aucun groupage leucocytaire n'est mentionné.

Dans notre première observation, il existe également un syndrome inflammatoire avec accélération de la vitesse de sédimentation persistante en dehors des poussées (de 35 à 125 mm à la 1ère heure).

Il existe par ailleurs une protéinurie (0,20 g/l) séquellaire de plusieurs poussées de néphrite post-angineuse de l'enfance.

Dans notre troisième observation une hyperuricémie a été constatée (80 mg/l) sans anomalies rénales associées.

Enfin les groupages tissulaires HLA de nos 3 observations sont respectivement :

- A2/B5-B18
- A3-A11/B5-BW21
- A2-A10/B18

et la seule remarque que l'on puisse faire à leur sujet concerne leur non appartenance au groupe B27.

E- Etude radiologique

1) L'arthrite sacro-iliaque

Elle est constamment trouvée, dans toutes les observations :

bilatérale dans 21 cas

unilatérale dans 2 cas (observations n°5 et n°12 de la littérature).

Elle est toujours associée à des signes cliniques d'atteinte rachidienne (douleurs et raideur) avec ou sans traduction radiologique.

Les trois stades radiologiques classiques de la pelvispondylite peuvent être observés :

. stade I : pseudo-élargissement de l'interligne avec flou sacro-iliaque et condensation marginale.

. stade II : augmentation de la condensation marginale avec interligne plus étroit, irrégulier, et apparition de ponts osseux.

. stade III : soudure complète des sacro-iliaques avec disparition de l'interligne et condensation marginale.

2) Signes rachidiens

Ils sont plus rarement observés : 9 observations sur 23 seulement présentent des signes radiologiques rachidiens caractéristiques de la SA.

- syndesmophytes :

. cervicaux (C6-C7) et dorsaux (D11-D12) Obs 6

. dorso-lombaires: Obs. 11

. étagés : Obs. 20

. cervicaux (C3-C4 ; C5-C6 : obs. 1 et C4-C5 ; C5-C6 obs. 2) et dorsaux-lombaires (D12-L1 : obs. 3) dans nos observations personnelles.

- alignement des bords antérieurs des corps vertébraux : obs. personnelle n°3 et obs. de la littérature n°10. Dans cette dernière observation, il existe également une condensation marginale des plateaux vertébraux dorso-lombaires avec aspect ouaté des parties moyennes des

des corps vertébraux. Les vertèbres sont plus hautes que larges. Il n'y a pas de syndesmophytes. L'auteur insiste sur le caractère monotone et diffus de cette spondylite antérieure (par ailleurs associée à une sacro-iliite bilatérale).

- ossification des articulations interapophysaires (obs. personnelle n°3) et des ligaments interépineux caractéristiques des formes évoluées (obs. 6 et 20 de la littérature).

- enfin HELLER (59) signale des signes radiologiques rachidiens "typiques de SA" mais ne les détaille pas (2 observations).

3) Signes articulaires périphériques associés

- Six observations de la littérature (n°5,6,10, 16,17,20) et notre première observation personnelle présentent des signes radiologiques de coxite. L'atteinte des hanches est uni ou bilatérale. Elle survient après un épisode de blocage douloureux. Au début apparaît un pincement de l'interligne au pôle supérieur qui se généralise secondairement ; le toit du cotyle peut être le siège de petites géodes. Il existe une ostéoporose loco-régionale. Secondairement, on peut noter une condensation puis une ostéophytose péri-céphalique (obs. 6 et 20 de la littérature et obs. personnelle 1).

- Une image multigéodique de la première phalange d'un orteil est mentionné dans une observation (15).

Dans nos 3 observations personnelles, il existe un aspect de sacro-iliite bilatérale (au stade III dans la première, au stade I-II dans la deuxième et la troisième), associée à une syndesmophytose (évidente dans le premier cas, ébauchée dans les deux autres cas).

Par ailleurs, le premier de nos malades a un aspect de coxite gauche sévère, avec destruction totale de l'interligne, érosions des surfaces cotyloïdiennes, ostéoporose régionale et constitution secondairement d'une collerette

ostéophytique péricéphalique.

En conclusion, dans toutes les observations de maladie périodique associée à une atteinte pelvirachidienne ankylosante, les auteurs insistent sur :

- la rareté et la discrétion des syndesmophytes
- la netteté de l'atteinte sacro-iliaque (le plus souvent bilatérale).
- l'atteinte des hanches réalisant un aspect de coxite, parfois avec ankylose secondaire pouvant entraîner une grande invalidité pour le malade.
- l'absence de modifications importantes des autres articulations périphériques.

F - Evolution et traitement

1) Evolution

Elle est difficile à apprécier en raison du nombre restreint d'observations où les malades ont été suivis de façon objective et prolongée.

- L'évolution la plus longue concerne un malade de CAROIT (obs n°16) : elle est appréciée sur une période de 32 ans. Le début de la SA s'est fait à 6 ans par des talalgies à bascule ; à 42 ans, les douleurs lombaires persistent, par poussées, la raideur rachidienne est importante (DS : 38 cm, AT : 3,5 cm). Par contre, l'évolution radiologique a été lente : arthrite sacro-iliaque au stade I, absence de syndesmophyte, pincement modéré de l'interligne coxo-fémoral gauche.

- L'observation d'IDEE (n°6) fait état d'une évolution sur 30 ans.

A l'âge de 20 ans n'existent que des cervicalgies. Entre 20 et 50 ans, les douleurs et la raideur rachidiennes s'accroissent. Il apparaît une coxite gauche. A 50 ans, le malade ne souffre plus mais la raideur rachidienne est importante avec cyphose dorsale fixée, la hanche est très limitée.

L'évolution radiologique est impressionnante : à 50 ans existent une soudure totale des sacro-iliaques, une syndesmophytose rachidienne étagée, un remaniement ostéophytique de la hanche.

- L'observation de ROSAN (n°20) concerne une forme juvénile particulièrement sévère qui a évolué sur 18 ans.

. la spondylarthrite a débuté à 5 ans.

. A 10 ans, l'ankylose cervicale est totale avec soudure des articulations interapophysaires postérieures.

. A 12 ans, il y a une cyphose dorsale majeure, avec "coulée" osseuse paravertébrale, qui malgré le traitement kinésithérapique et orthopédique préventif, conduira à une ostéotomie vertébrale.

. les sacro-iliaques douloureuses dès l'âge de 13 ans sont totalement soudées à 18 ans.

. Parallèlement une coxite gauche a évolué : entre 5 et 18 ans où il existe une réaction ostéophytique en collerette.

- Nous avons observé personnellement une évolution particulièrement sévère d'une coxite gauche (chez le premier de nos 3 malades) aussi bien sur le plan fonctionnel que radiologique, en l'espace de 2 ans, malgré le traitement anti-inflammatoire. L'impotence due à la douleur, la raideur et l'importance de l'atteinte radiologique ont conduit à la mise en place d'une prothèse totale de hanche. L'évolution rachidienne a été beaucoup plus modérée : il y a disparition quasi complète des douleurs rachidiennes mais radiologiquement, l'atteinte sacro-iliaque a évolué, passant d'un stade II à un stade III.

- Dans notre deuxième observation, l'évolution en 5 années a été modérément douloureuse (talalgies, quelques cervicalgies et lombo-sacralgies évoluant par poussées, un épisode régressif douloureux de la hanche droite) et il n'y a pas eu d'enraidissement rachidien ou coxal. Sur une année les

les radiographies sont restées inchangées (sacro-iliite au stade I-II, ébauche de syndesmophytose cervicale).

-L'évolution de la SA de notre troisième malade s'est faite sur un mode essentiellement douloureux (lombalgies, talalgies, douleurs sterno-costales) mais relativement peu enraidissant (la raideur prédominante au niveau du rachis cervico-dorsal, avec une distance menton-sternum de 3 cm et une ampliation thoracique de 3 cm). Sur les radiographies, dix ans après le début des signes cliniques, nous constatons une sacro-iliite bilatérale au stade I, une soudure des apophyses articulaires cervicales postérieures de C3 à C6, un alignement des corps vertébraux lombaires avec un syndesmophyte en D12-L1. Un an plus tard, l'état est identique, cliniquement et radiologiquement.

En somme, l'évolution clinique des pelvispondylites associées à une maladie périodique ne semble pas différer de l'évolution habituelle des autres spondylarthrites ankylosantes : c'est une évolution douloureuse, enraidissante et déformante, avec ses conséquences statiques habituelles (cyphose dorsale, diminution de l'ampliation thoracique) et locomotrices (en cas d'atteinte des hanches).

Par contre, radiologiquement, il faut insister sur l'atteinte sacro-iliaque précoce et importante (qui évolue vers la fusion totale) contrastant avec la relative rareté des syndesmophytes ; quant aux coxites, elles ressemblent à celles que l'on rencontre habituellement dans la SA (45-73) avec leur évolution par poussées fluxionnaires transitoires, ou au contraire vers l'ankylose, traduite alors par un aspect de coxite constructive pseudo-coxarthrosique (82).

2) Traitement

Nous n'avons que peu de renseignements concernant les traitements de la pelvispondylite au cours de la maladie périodique, parmi les observations de la littérature.

a) le traitement anti-inflammatoire

Parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens la phénylbutazone (et/ou l'indométacine) entraîne une stabilisation nette dans 5 cas (IDEE, ISEMEIN, DESFONDS, CAROIT et observation personnelle n°3) et plus discrète dans un cas (CAROIT).

Les salicylés, les anti-paludéens de synthèse ne semblent pas avoir une action très efficace (ISEMEIN).

Quant à la corticothérapie, utilisée dans 3 observations, elle n'entraîne aucune amélioration des signes cliniques de pelvispondylite (en revanche elle aurait eu une action bénéfique sur des poussées de maladie périodique dans 2 observations (ISEMEIN, IDEE)).

Il faut noter qu'aucune observation ne mentionne un traitement par la Colchicine.

b) La kinésithérapie et les méthodes orthopédiques.

(sous forme de plâtres successifs) ont été utilisés de façon précoce et continue dans l'observation n°20.

c) La chirurgie

Deux évolutions particulièrement sévères ont nécessité le recours à la chirurgie :

- une ostéotomie vertébrale pour correction de cyphose dorso-lombaire a été pratiquée dans le cadre d'une forme de SA à début juvénile, très ankylosante (Obs. 20).

- une arthroplastie de hanche sous forme de prothèse totale, a été réalisée chez un de nos patients dans les suites d'une coxite sévère.

En somme, le traitement de la pelvispondylite au cours de la maladie périodique ne diffère pas du traitement habituel de la spondylarthrite ankylosante. Il doit :

- chercher à faire céder le processus inflammatoire (la phénylbutazone et l'indométacine demeurant les anti-inflammatoires de choix).

- combattre la tendance ankylosante par la kinésithérapie éventuellement associée aux mesures orthopédiques.

- éviter les déformations et à défaut, tenter de les corriger chirurgicalement.

G - Diagnostic

Il est fondé sur la coexistence de deux affections : maladie périodique et pelvispondylite.

1) dans la majorité des cas, la pelvispondylite apparaît au décours de la maladie périodique

a - La maladie périodique a été affirmée sur la réunion de plusieurs arguments (33) :

- terrain ethnique (juifs, arméniens, arabes du Proche-Orient) et familial (notion de cas familiaux de maladie périodique).

- début des troubles dans l'enfance.

- caractère itératif et subit de crises comprenant des douleurs abdominales, thoraciques, des manifestations articulaires, des accès thermiques.

- résolution des symptômes entre les crises, l'état général n'étant pas altéré.

- et surtout, sur la négativité de tous les examens paracliniques et biologiques susceptibles de mettre en évidence une étiologie précise pouvant expliquer les symptômes (tests rhumatismaux, bactériens, viraux, parasitaires ...).

b - Le diagnostic de SA peut être retenu sur la base des critères de Rome proposés par l'OMS en 1962 :

- . douleurs et raideurs lombaires durant plus de 3 mois non soulagées par le repos.

- . douleurs et raideurs de la région thoracique.

- . diminution de la mobilité lombaire.

- . expansion thoracique limitée.

- . antécédents ou présence constatée de séquelles d'iritis.

. radiographies montrant des modifications sacro-iliaques bilatérales caractéristiques de la SA, excluant les arthroses bilatérales.

Le diagnostic est certain si l'on constate 4 des 5 premiers critères ou si le critère 6 existe avec l'un au moins des précédents.

L'exigence de ces critères garantit la certitude diagnostique, et en pratique tous les malades comportent une sacro-iliite bilatérale indiscutable associée à des manifestations cliniques rachidiennes.

Les formes avec atteinte isolée des articulations sacro-iliaques ont donc été exclues du cadre de la S.A. L'atteinte de ces articulations peut par ailleurs être une des manifestations articulaires de la MP au même titre que les arthropathies chroniques périphériques (HELLER (39) BRODEY (10)).

Enfin, l'appartenance au groupe tissulaire HLA B27 aurait pu être un critère de présomption en faveur de la SA (dans la mesure où il serait démontré que les SA de la maladie périodique sont identiques aux autres).

Les observations de la littérature ne mentionnent pas de groupe leucocytaire. Nos 3 observations n'appartiennent pas au groupe B27. Ce problème est évoqué dans un chapitre ultérieur concernant le groupage tissulaire dans la maladie périodique.

2) Dans 2 cas seulement (obs. 16 et 20 de la littérature), la maladie périodique est apparue secondairement à une SA typique, cliniquement et radiologiquement (le diagnostic de MP apparaît comme irréfutable, tous les critères de définition étant présents dans les 2 observations.

II - LES SACRO-ILIITES ISOLEES

- L'atteinte isolée de l'articulation sacro-iliaque est possible, quoique rare, au cours de la MP d'après les travaux de BONTOUX (8), CAROIT (13), DESFONDS (22), IDEE (41), HELLER (39) SIEGAL (75).

Elle se place par ordre de fréquence après le genou, la cheville, la hanche et l'épaule.

Il s'agit généralement d'une arthrite sacro-iliaque aiguë, isolée, unilatérale. A cette atteinte aiguë peut succéder une arthrite chronique, donnant sur les radiographies un aspect de sclérose résiduelle (CAMUS) (11).

- Par ailleurs, DILSEN (24) en 1973, sur une série de 105 turcs et arméniens atteints de MP a trouvé 15 cas (=14,21%) avec une atteinte isolée et bilatérale nette des sacro-iliaques. BRODEY (10) en 1975, dans une étude systématique portant sur 43 cas de MP aux Etats Unis, a trouvé 6 sacro-iliites radiologiquement typiques (= 13,9%) sans qu'il y ait jamais eu de signes cliniques au niveau de ces articulations ou du rachis lombaire (par ailleurs radiologiquement indemne). L'atteinte sacro-iliaque était uni ou bilatérale (et dans ces cas asymétrique) débutant sur les versants iliaques par de multiples érosions associées à une condensation, avec secondairement fusion des 2 berges de l'articulation.

CAMUS (11) a étudié systématiquement les articulations sacro-iliaques de 15 malades atteints de MP (dans 13 cas, ces malades avaient souffert de leurs articulations périphériques). Dans ces 15 cas, les articulations sacro-iliaques étaient normales.

Nous-mêmes avons étudié les radiographies sacro-iliaques de 13 malades atteints de MP (dont 12 avec manifestations articulaires périphériques) : elles sont normales dans les 13 cas.

- Ces atteintes sacro-iliaques isolées posent un problème nosologique, et en l'absence de données sur l'évolution, et d'une étude systématique du groupe tissulaire HLA qui serait très souhaitable en pareil cas dans l'avenir, on est en droit de s'interroger sur leur véritable nature : s'agit-il de formes frustes de spondylarthrite (ce qui augmenterait d'autant sa fréquence dans "l'épanalepsie") ou de manifestations séquellaires ou chroniques de MP ?

PROBLEMES NOSOLOGIQUES ET ETIOPATHOGENIQUES

I - LES DIVERSES HYPOTHESES

Les relations entre la maladie périodique et la spondylarthrite ankylosante demeurent discutées et la plupart des auteurs retiennent comme possibles 3 hypothèses différentes :

A - Il s'agit d'une association fortuite : les 2 affections ne sont pas exceptionnelles et peuvent coexister. En effet, les 2 maladies sont héréditaires, à transmission :

- autosomique récessive non liée au sexe pour la MP.

- autosomique dominante non liée au sexe pour la SA ,

à pénétrance majeure chez l'homme (la faible pénétrance chez la femme étant interprétée comme un effet inhibiteur du deuxième gonosome X ou encore de l'ensemble du génome(18).

Par ailleurs, la MP affecte les populations des rives du Bassin méditerranéen et le syndrome de Reiter est plus fréquemment observé dans ces régions. Or il est admis que ce syndrome favorise l'apparition d'une SA. C'est pourquoi la coïncidence entre une MP et une SA ne peut être exclue.

Quelle que soit la fréquence d'un syndrome oculo-urétro-synovial dans les ethnies concernées, compte-tenu du fait qu'il ne se complique que de SA que dans un pourcentage réduit de cas (7 % à 32 % selon les séries), et compte-tenu de la relative fréquence de la MP, si l'on s'en réfère à la série de DILSEN (24) (17 % et 31 % si l'on y inclut les sacro-iliites isolées) ou même à la série de BITAR (7) (près de 4 % des cas) il ne semble pas cependant qu'une simple coïncidence puisse être retenue. Mais bien entendu, cette discussion se trouve gênée par les discordances que l'on peut relever entre les différents auteurs, en ce qui concerne la fréquence de l'association pelvi-spondylite-MP, discordance dont l'une des raisons est peut-être représentée par l'absence dans les grandes séries d'une étude radiologique systématique.

B- Il existe une liaison de cause à effet.

L'atteinte pelvirachidienne serait une manifestation au même titre que les autres atteintes articulaires de la MP, qui viendrait ainsi s'ajouter aux étiologies déjà reconnues de SA (comme le psoriasis, le syndrome de Reiter, la recto-colite ulcéro-hémorragique). En effet, la fréquence de la SA chez les malades atteints de MP (de 0,75 % à 17 % suivant les auteurs) est nettement plus élevée que dans une population témoin (où la fréquence de la SA est de 0,05 % à 0,1 %) et permet de penser que la MP a un rôle prépondérant dans l'éclosion d'une SA secondaire.

C - Enfin, hypothèse intermédiaire : la maladie périodique a favorisé l'apparition d'une pelvispondylite sur un terrain génétiquement prédisposé.

CAROIT (14) estime que la discrétion ou l'absence de signes radiologiques rachidiens dans les cas de pelvispondylites associées à une MP, qui a été constatée également dans d'autres pelvispondylites "secondaires", est un argument en faveur de cette hypothèse. Il est d'autre part admis actuellement que la SA est sous la dépendance de facteurs génétiques confirmés par la présence quasi-constante de l'antigène d'histocompatibilité HLA B27, tout se passant comme si certaines affections (rectocolite hémorragique, maladie de CROHN etc...) jouaient le rôle de révélateur en donnant à la tare génétique une expression clinique.

II - DONNEES DE LA LITTERATURE ET DONNEES PERSONNELLES

L'analyse de la littérature et l'étude de nos observations nous ont permis de colliger un certain nombre de données que l'on peut verser au dossier des relations maladie-périodique-spondylarthrite ankylosante.

Les unes concernent les cas familiaux d'association de ces 2 types de manifestations et proviennent à la fois

de notre enquête bibliographique et de notre étude personnelle ; les autres concernent l'étude des antigènes HLA au cours de la MP associée ou non à la SA et proviennent essentiellement de notre enquête.

A - Enquêtes cliniques familiales

Parmi les observations réunissant chez le même malade SA et MP, nous avons pu retenir un certain nombre d'observations de cas familiaux :

- CAROIT (14) rapporte ainsi les observations de 2 frères (Obs 16 et 17) atteints de MP depuis l'enfance et présentant tous 2 une atteinte pelvirachidienne.

- DILSEN (24) de son côté, rapporte le cas de 2 frères et de 2 soeurs présentant également cette association.

- Nos observations 1 et 2 concernant également 2 frères.

Mais à côté de ces cas d'association situés dans une même fratrie ont été rapportées des observations où dans une même famille étaient rencontrées avec une certaine fréquence, mais chez des sujets différents, des SA et des MP. Ainsi DILSEN (24) note que parmi ses 18 cas associant SA et MP, 1/3 présentait des antécédents familiaux de MP, ce qui n'est pas surprenant, mais 1/3 également des antécédents de SA, ce qui est beaucoup plus inhabituel. La constatation (observation personnelle n°10) d'une pelvispondylite chez le père d'un malade atteint de MP représente une constatation du même ordre.

En dépit de leur caractère fragmentaire, ces données qui mériteraient d'être étayées par de vastes enquêtes épidémiologiques, semblent bien indiquer également l'existence de relations indépendantes du hasard entre SA et MP et conduisent à suspecter une certaine communauté de terrain.

B - Etude des antigènes HLA au cours de la maladie périodique (enquête personnelle)

L'analyse de la littérature et en particulier des revues les plus récentes (12,20,83) ne nous a pas permis de retrouver d'étude sur les antigènes HLA au cours de la MP et plus particulièrement dans les cas associant SA et MP. Nous nous sommes pour notre part attachés à déterminer les antigènes des loci A et B chez 15 des 17 malades dont nous avons rapporté l'observation (cf Tableau 3) et cette détermination a été assurée par le Centre de Transfusion de Lyon, au Laboratoire d'Histocompatibilité, sous la direction du Dr. H. BETUEL.

Mais avant d'en présenter les résultats encore fragmentaires et de les analyser, nous voudrions brièvement rappeler l'état actuel des connaissances sur les groupes tissulaires HLA et leur intérêt dans la détermination du terrain immunogénétique et de ses relations avec diverses maladies.

1) Le système HLA (rappel)

a) la région HLA

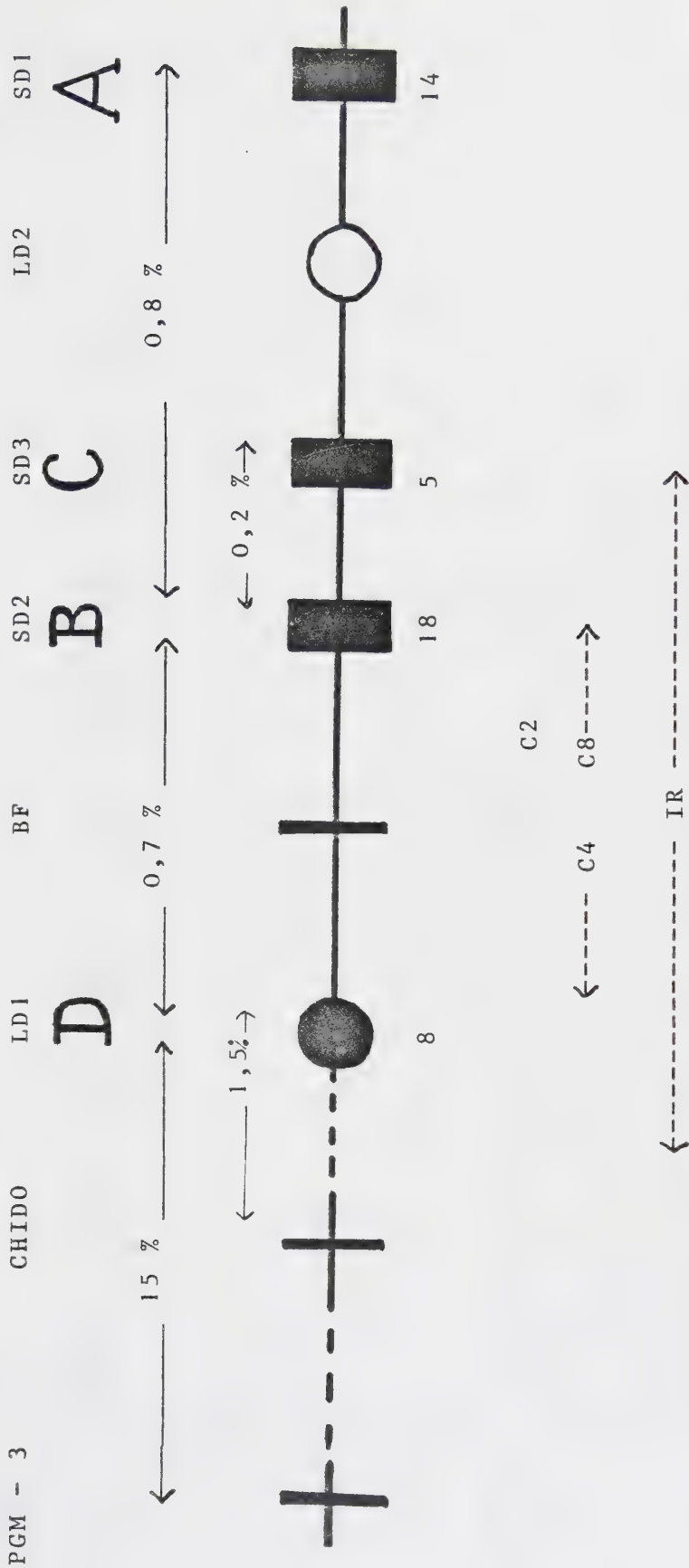
Située sur le chromosome 6, la région HLA comporte plusieurs séries d'allèles groupés en loci distincts qui contrôlent des déterminants dont les modes de détection et les fonctions sont très différents.

- les antigènes HLA proprement dits sont des glycoprotéines situées à la surface de toutes les cellules nucléées et des plaquettes. Ils sont mis en évidence par des méthodes sérologiques utilisant des antisérums appropriés et du complément, d'où la terminologie commode d'antigènes ou de loci S.D. (sérologiquement définis).

Ces antigènes sont codés par 3 loci indépendants, proches, mais séparables lors de recombinaisons (cross-over). Chaque locus contrôle une série d'antigènes (ou allèles) codominants. Le locus A (ou S.D.1) comprend 14 allèles, le locus B (ou S.D.2) 18 allèles, le locus C (ou S.D.3) et ses 5 allèles étant moins connu.

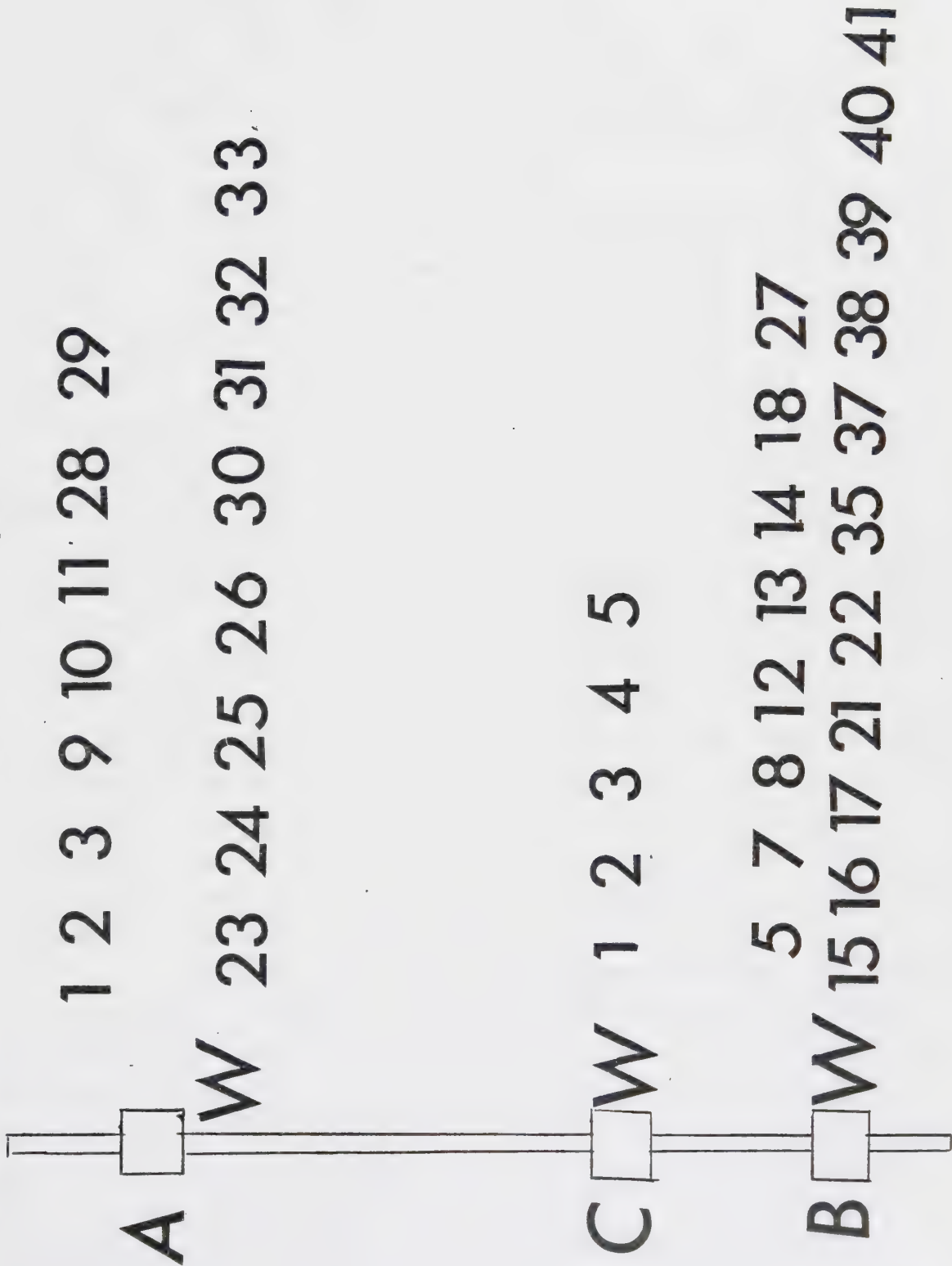
Tableau 4

REGION CHROMOSOMIQUE HLA (6 EME PAIRE)



PGM 3 = enzyme leucocytaire phosphoglucomutase 3
 CHIDO = groupe érythrocytaire
 BF = facteur B de la Properdine
 C2-C4-C8 = facteurs du complément
 IR = Immune response genes.

HLA SD antigens



Chaque individu possède deux allèles de chaque locus, et on appelle haplotype, l'expression des allèles de chaque locus portés par un chromosome, cet haplotype étant transmis intégralement des parents aux enfants. Le génotype comprenant un haplotype paternel et un haplotype maternel, tout individu portera donc 6 antigènes HLA (2 de chaque locus).

La fréquence de ces antigènes est évidemment variable d'une part entre eux et , d'autre part selon les ethnies. C'est ainsi que HLA-A2 a une fréquence de 51,9 % et B 27 de 7 % chez les européens chez lesquels A1 et B8 sont communs, alors qu'ils sont très rares dans les races mongoloïdes. En ne considérant que les antigènes du locus A et du locus B détectés en pratique courante, le nombre d'haplotypes différents possible est de 252 (14x18) et les combinaisons phénotypiques dépassent 16 000. Toutes ces combinaisons n'ont pas été détectées, mais ces chiffres soulignent le grand polymorphisme du système HLA et la relative rareté d'individus identiques, ne serait-ce que pour ces deux loci. Par ailleurs, si les produits des loci S.D. sont indépendants, il n'en existe pas moins des associations préférentielles entre allèles du locus A et du locus B qui constituent des haplotypes beaucoup plus fréquents que d'autres, comme A1-B8, A3-B7, A2-B12. Ce phénomène, appelé déséquilibre de liaison, ou association génétique, est encore plus marqué entre allèles des loci B et D.

- Le locus D ou L.D. (Lymphocyte Defined), de connaissance plus récente, contrôle des déterminants situés à la surface de certaines cellules (les plus accessibles étant les lymphocytes) et qui sont évalués par la prolifération cellulaire qu'ils déclenchent dans la culture de lymphocytes entre individus différents. Dans une fratrie, les membres dont les haplotypes sont identiques sont mutuellement non stimulants. Il est actuellement possible de reconnaître 8 allèles au locus D dont la fréquence génétique totale est

de 0,48, ce qui laisse prévoir d'autres allèles non dépistés. En outre, on peut évaluer à plusieurs centaines le nombre de gènes dont la présence est spatialement possible entre le locus A et le locus D.

- Le locus Bf contrôle les allèles du facteur B de la properdine. Enfin, la localisation des gènes codant pour les facteurs C2-C4-C8 du complément est moins précise.

- Les antigènes dits Ia : chez la souris, le système Ia (Immune associated antigen) est codé par des loci situés dans la région I du complexe majeur d'histocompatibilité. Cette région comprend des gènes contrôlant la culture mixte de lymphocytes, la réponse immune à divers antigènes et le rejet des greffes. La découverte de ces antigènes qui remonte à 1973 (70) a ceci de particulier que pour la première fois des déterminants de cette région étaient détectables par des méthodes sérologiques et aussi que la répartition de ces antigènes est restreinte à certaines cellules : lymphocytes B, cellules épidermiques, spermatozoïdes, alors que d'autres en sont dépourvues, tels les lymphocytes T, les plaquettes, les hématies. Dès 1975, plusieurs équipes ont décrit chez l'homme un système comparable quant au mode de détection, à la localisation préférentielle sur les lymphocytes B et au contrôle associé à la région HLA (84). Le nombre d'allèles et la localisation précise du ou des loci restent encore inconnus. Néanmoins, des associations entre certains antigènes de ce système dit Ia et des maladies ont été décrites (84) dont l'asthme tout récemment. (64).

b) Région HLA et maladies

De multiples travaux ont cherché à déterminer le rôle du système HLA dans la transmission des maladies.

L'origine de ces recherches a été la mise en évidence chez la souris d'une association entre la

susceptibilité aux leucémies virales et des gènes de la région H2 qui constitue le système majeur d'histocompatibilité de cet animal, correspondant au système HLA humain.

Le récent symposium international organisé par J. DAUSSET et A. SVEJGAARD sur les associations HLA et maladies chez l'homme a permis de faire le point actuel de nos connaissances sur ce sujet qui peut être exploré :

- soit par l'étude de populations, en comparant la fréquence de chaque antigène chez des patients atteints d'une même maladie, à celle d'individus témoins, et en appliquant le test χ^2 (81).

- soit par l'étude de familles, en comparant les génotypes des membres atteints à ceux qui sont indemnes ;

- soit par les deux combinés.

Trois séries de faits ont été mis en évidence jusqu'à ce jour :

- des liaisons entre un ou plusieurs allèles du locus B et une maladie précise ou un groupe de maladies. L'association la plus forte concerne la spondylarthrite ankylosante et B27. Ce même antigène est associé à l'uvéite antérieure aiguë et au syndrome de Reiter.

- des associations entre un allèle B et un allèle D, le plus souvent en déséquilibre de liaison (tels que B8-DW3, B7-DW2) et un groupe de maladies, en particulier endocriniennes. Ainsi le diabète insulino-dépendant est lié aux allèles DW3, B8, BW15 et parfois B18, la maladie de Basedow et la maladie d'Addison à B8-DW3.

- des liens entre un haplotype et une maladie, transmis en parallèle dans une même famille. L'étude de ces haplotypes a ainsi apporté des informations précises concernant la localisation des gènes contrôlant certains composants du complément (déficit en C2 lié à l'haplotype

A10-B18-DW2) et a permis de relier à la région HLA certains déficits héréditaires.

2) Résultats personnels

Nos résultats personnels qui concernent 15 malades (cf tableau 3) appellent quelques critiques et quelques remarques.

a) Il est bien certain tout d'abord que le nombre de cas dont nous disposons constitue un échantillon trop restreint pour permettre d'établir avec une certaine sécurité la fréquence relative des différents antigènes HLA dans la maladie périodique, et d'essayer d'en dégager une éventuelle relation entre la maladie et un antigène donné comme cela a pu être fait par exemple entre la SA et l'antigène B27.

Il est d'autre part indiscutable que lorsque l'on veut avec précision rechercher une telle relation, il importe de pouvoir comparer la répartition des antigènes dans la maladie considérée avec celle que l'on peut rencontrer dans une population témoin de même ethnie. Or, s'il n'a pas été publié à notre connaissance de documents faisant état de différences notables dans la fréquence des différents antigènes HLA entre les populations habituellement intéressées par la MP et la population européenne, nous ne disposons pas de données précises concernant les populations juives (sephardîms en particulier). Nous en sommes donc réduits pour l'instant à comparer nos résultats avec ceux d'une population témoin étudiée à Lyon en 1976 dans le même laboratoire par le Docteur BETUEL (cf tableau 6) tout en signalant d'ailleurs que 4 de nos patients (obs N° 4,5,6,10) qui sont d'origine arménienne sont donc bien de souche caucasienne et tout à fait assimilables à ce groupe de contrôle.

Compte tenu de ces quelques réserves, il apparaît que 2 antigènes semblent particulièrement représentés : A9 (7 fois sur 15 malades) et B5 (5 fois sur 15 malades). La fréquence de ces antigènes peut être calculée à

TABLEAU 3

RESULTATS DU GROUPE HLA DE NOS MALADES ATTEINTS DE MP.

Obs n°	Nom	Pa- renté	LOCUS A										LOCUS B										W									
			1	2	3	9	10	11	28	29	30	31	32	33	5	7	8	12	13	14	18	27	15	16	17	21	22	35	40			
1	Boua. JJ	(frère																														
2	Boua. E	(frère																														
4	Grig. P	(frère																														
5	Mart. D	(soeur																														
16	Ans. F	(frère																														
9	Azo. J	(soeur																														
12	Ben. M	(mère																														
11	Ben. S	(fille																														
3	Kha. S																															
6	Mark. M																															
7	Lev. F																															
8	Toua. M																															
13	Ans. J																															
14	Beng. C																															
10	Kouy. V	(fils																														
10bis	Kouy. R	(père																														
	SA sans																															
	MP																															

Tableau 6

FREQUENCE PHENOTYPIQUE DES ALLELES PORTES PAR LE 1ER ET
LE 2E LOCUS HLA CALCULEE POUR 341 TEMOINS

LYON 1976

HLA	FREQUENCE PHENOTYPIQUE	N°
	%	
A1	21,7	74
A2	51,9	177
A3	23,2	79
A9	22,9	78
A10	7,6	26
A11	14,7	50
A28	8,2	28
A29	12,3	42
AW30	9,7	33
AW32	8,5	29
Blank	18,4	63
B5	15,8	54
B7	21,7	74
B8	17,1	61
B12	29,3	100
B13	41,4	14
B14	6,7	23
B18	7,6	26
B27	7	24
BW15	10,5	36
BW16	4,1	14
BW17	8,2	28
BW21	7	24
BW22	3,8	13
BW35	22	75
BW40	9,7	33
Blank	22,2	76

condition de ne tenir compte que d'un individu pour chaque famille représentée. Avec cette restriction, la fréquence de A9 est 5/11, soit 45,4 % et celle de B5 est 4/11, soit 36,3 %, contre respectivement 22,9 % et 15,8 % dans la population témoin, ce qui peut paraître assez nettement augmenté, mais avec une différence qui n'est pas significative, si l'on calcule le test χ^2 et le risque relatif selon la méthode de SVEJGAARD (81).

b) Si l'on s'intéresse ensuite à l'étude des haplotypes telle qu'on peut en réaliser l'approche à la faveur des 5 familles dont nous disposons dans notre série (observations 1 et 2, 3 et 4, 9 et 16, 11 et 12, 10 et 10 bis) il apparaît (cf tableau 7 et 8) qu'aucun haplotype commun n'est retrouvé dans les différentes observations, qui puisse laisser entrevoir la possibilité d'une relation entre antigène HLA et MP.

- Si l'on étudie en effet les 3 fratries où 2 membres sont atteints de MP (observations 1 et 2, 3 et 4, 9 et 16), il n'apparaît aucun haplotype commun. En effet, bien que les groupages HLA des parents ou d'autres membres de la famille n'aient pas été pratiqués, il est possible de reconstituer les génotypes parentaux. Toutefois, il faut faire cette remarque que les haplotypes ne sont donnés qu'avec réserve et que deux combinaisons sont toujours possibles entre antigènes du locus A et du locus B.

Par exemple dans la famille BOUA... (obs. 1 et 2) les haplotypes d'Eric (obs 2) peuvent être : A3-BW21/A11-B5 ou bien A3-B5/A11-BW21.

Néanmoins quelle que soit la combinaison adoptée, il n'y a aucun haplotype en commun avec l'autre frère Jean-Jacques (Obs 1) qui possède l'haplotype : A2-B5/x-B18 ou A2-B18/x-B5.

Tableau 7 : HAPLOTYPES POSSIBLES dans les cas familiaux
avec atteinte de 2 sujets d'une fratrie

Famille BOUA... :

. J.Jacques (obs 1)	A2			x	ou	A2			x
	B5			B18		B18			B5
. Eric (obs 2)	A3			A11	ou	A3			A11
	BW 21			B5		B5			BW21

Famille GRIG ... MART... :

. Patrick (obs 4)	A2			x	ou	A2			x
	B27			BW 35		BW 35			B27
. Danièle (obs 5)	A3			A9	ou	A3			A9
	B7			B5		B5			B7

Famille ANS ... :

. Juliette (obs 9)	A1			A9	ou	A1			A9
	B14			B12		B12			B14
. Fernand (obs 16)	A9			x	ou	A9			x
	B8			B18		B18			B8

Tableau 8 : CAS FAMILIAUX avec atteinte d'un parent et d'un enfant

Famille BENCH ... :

Père (non groupé)

A2	+	
B12	+	

Mère (obs 12)

A2	+		A9
B16	+		y

Enfant Sabine (obs 11)

A2	+		A9
B12	+		y

Famille KOUYOU... :

Père (obs 10 bis)

A2	+		A28
B18	+		BW 16

Mère (non groupée)

A11	+		x
B14	+		y

Enfant Varty (obs 10)

A28	+		x
BW 16	+		y

Cette absence d'haplotype HLA commun survenant dans une fratrie plaide fortement contre l'intervention d'un gène du chromosome 6 dans la transmission de la pathogénie de la MP.

- Si l'on étudie ensuite les familles dans lesquelles un parent et un enfant sont atteints (obs 11 et 12) on s'aperçoit, qu'en l'absence de groupage HLA des autres membres de la famille, il n'est pas possible d'apporter une conclusion. Obligatoirement en effet, un haplotype HLA commun doit exister chez le géniteur et le membre de sa descendance mais le rôle de cet haplotype dans la transmission de la maladie ne peut être rejeté que dans la mesure où il serait retrouvé chez d'autres enfants non atteints, et retenu à l'inverse, qu'au cas où il serait observé chez d'autres enfants malades.

- Enfin, mais nous nous bornerons à souligner cette constatation, qui demanderait avant d'être interprétée d'être confirmée par d'autres recherches, nous devons signaler que les 3 malades de notre série (obs 1,2,3) porteurs à la fois d'une MP et d'une atteinte pelvirachidienne n'appartenaient pas au groupe B27.

III - CONCLUSIONS

De l'analyse des données précédentes et avec toutes les réserves qu'une enquête aussi partielle peut susciter, il nous semble possible de conclure provisoirement que :

1) des tableaux de SA caractérisée ou de sacro-iliite isolée semblent être observés au cours de la MP avec une fréquence excluant une association fortuite.

2) Ces SA et sacro-iliites pourraient dès lors être considérées comme des localisations de la MP au même titre que ses manifestations articulaires aiguës habituelles. Mais les données de certaines enquêtes épidémiologiques (DILSEN) (24) qui font état de cas particulièrement

fréquents de SA ou de sacro-iliites isolées chez les sujets atteints de MP, conduisent plutôt à incriminer la rencontre de 2 affections différentes à la faveur d'une communauté génétique de terrain.

3) Cependant, les données de notre enquête n'apportent pour l'instant aucun argument solide à cette théorie : en effet aucun haplotype commun entre 2 sujets atteints de MP n'a été retrouvé dans les fratries, aucune fréquence significative d'un antigène HLA n'a pu être constatée dans nos cas de MP (malgré la plus grande fréquence apparent de A9 et B5) et aucun de nos sujets atteints de SA au cours d'une MP n'appartenait au groupe B27.

Nous estimons cependant qu'il serait prématuré de rejeter cette hypothèse avant que des études plus complètes et portant sur de plus grandes séries n'aient été menées à bien.

CONCLUSIONS

L'étude de 17 observations personnelles de maladie périodique et une revue générale de la littérature nous conduisent aux conclusions suivantes :

1) La constatation d'une spondylarthrite ankylosante (=S.A.) au cours de la maladie périodique (=M.P.) est rare (3 cas personnels, 38 observations de la littérature), alors que les manifestations articulaires périphériques sont très fréquentes (environ 2/3 des cas) au cours de cette affection.

2) L'âge d'apparition de ces SA est en moyenne de 22 ans (extrêmes : 5 et 37 ans). Elles se rencontrent plus souvent chez l'homme (80 % des cas) que chez la femme (20 % des cas) alors que la MP ne comporte qu'une légère prépondérance masculine (60 %). Leur répartition ethnique est la même que celle de la MP.

3) Leur traduction clinique et leur évolution ne diffèrent pas, dans l'ensemble, de celles des autres SA. Il faut cependant noter la rareté de la syndesmophytose contrastant avec la netteté de l'atteinte sacro-iliaque.

4) Les sacro-iliites isolées qui sont signalées (dans 12,5 % à 31 % de certaines séries de MP) n'en représentent peut-être qu'une forme fruste.

5) Leur traitement est celui de la SA habituelle.

6) La question des rapports entre l'atteinte pelvirachidienne et la maladie périodique demeure posée. L'analyse d'un plus grand nombre de cas similaires et l'étude systématique au cours de cette atteinte des sacro-iliaques et du groupage HLA, telle qu'elle a été réalisée dans notre série, paraissent nécessaires pour y répondre.

Le Directeur de l'U.E.R.

LYON-NORD

Professeur Ag. J.P. NEIDHART

Le Président de la Thèse

Professeur E. LEJEUNE

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 2 MARS 1977

Le Président de l'Université Claude BERNARD

Professeur D. GERMAIN

- BIBLIOGRAPHIE -

- 1 - ALTHAUSEN T.L., DEAMER, KERR
The false acute abdomen
Ann. Surg., 1937, 106, 242-251
- 2 - ARMENIAN H.K, KHACHADURIAN A.K.
Familial Paroxysmal Polyserositis
J. Med. Liban, 1973, 26, 605-614
- 3 - AUQUIER L., PAOLAGGI J.B.
Rhumatismes intermittents
Encycl. Méd. Chir., Paris, Appareil locomoteur, 7-1974
14242-A10
- 4 - BAKIR F., MURTADHA M.
Periodic peritonitis. Report of 41 cases without amyloidosis
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1975, 69, n°1, 111-117
- 5 - BEL M.A.
La maladie périodique
J. Med. Lyon, 1967, numéro spécial 1133, 1889-1899
- 6 - BENHAMOU E., ALBOU A., GRIGUIER P.
Remarques cliniques, biologiques et thérapeutiques sur la maladie périodique. A propos de 24 cas personnels.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1954, 70, 254
- 7 - BITAR E., NAFFAH J., NAS R.W., KHOURY K.
La maladie périodique (polysérite paroxystique familiale) A propos de 52 cas.
Rev. Rhum., 1976, 43, n°4, 267-272

- 8 - BONToux D.
Maladie périodique
Le Progrès en Rhumatologie, éd. Flammarion, 1968, 687-698
- 9 - BRIDI J.
La maladie périodique au Liban à propos de 102 cas
(non publié)
- 10 - BRODEY Ph., WOLFF S.M.
Radiographic changes in the sacro-iliac joints in the Familial mediterranean fever.
Radiology, USA, 1975, 114, n°2, 331-333
- 11 - CAMUS J.P.
Spondylarthrite ankylosante et maladie périodique
Rev. Rhum., 1965, 32, 614-616
- 12 - CAMUS J.P., BITTER T., ROUX H.
Les systèmes héréditaires en rhumatologie. Table ronde organisée au siège parisien d'Actua/Médecine et Hygiène Med. Hyg. (Genève), 1975, 33/143, 569-586
- 13 - CAROIT M., LEQUESNE M.
Les manifestations articulaires de la maladie périodique. L'actualité rhumatologique présentée au praticien. Paris. Ed. L'expansion scientifique française, 1968, 28-35
- 14 - CAROIT M.
Maladie périodique et pelvispondylite rhumatismale
L'actualité rhumatologique présentée au praticien. Paris. Ed. L'expansion scientifique française, 1973 31-37

- 15 - CARON J., Ghislain
Contribution à l'étude des coxites de la spondylarthrite ankylosante.
Thèse Méd. Lyon, 1973, n° 210

- 16 - CATTAN R., MAMOU H.
14 cas de maladie périodique, dont 8 compliqués de néphropathie.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1951, 67, 1104

- 17 - CATTAN D., DERVICHIAN M., WARGON H. et al
Traitement de la maladie périodique par la colchicine.
Presse Med., 1975, 12, 887-888

- 18 - CAYLA G., ZIEGLER G.
Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante.
L'actualité rhumatologique présentée au praticien.
Paris. Ed. L'Expansion scientifique française, 1965, 12-13

- 19 - Colchicine in Familial Mediterranean Fever
British Med. J., 12 juillet 1975, 3 (5975) : 60

- 20 - DAUSSET J.
Le complexe HLA
Nouv. Presse Méd., 1976, 5, n°20 (p.1301), n°21 (p.1353)
n°22 (p.1413) n°23 (P.1477)

- 21 - DEBRAY C., PAOLAGGI J.A., MARCHE CL.
Le péritoine dans la maladie périodique. A propos de 7 observations.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1968, 119, n°11, 915-927

- 22 - DESFONDS Pierre
Les arthropathies chroniques de la maladie périodique
Thèse Med. Paris, 1970, n° 895
- 23 - DILSEN N.A.
A new spondylitic syndrome : ankylosing spondylitis in
familial mediterranean fever (Periodic disease).
In : Vème Europ. Congress on rheumatic diseases,
Stockolm, 25-28 august 1963, Geigy édit.
- 24 - DILSEN N.A.
Ankylosing spondylitis in familial mediterranean fever
(Periodic disease)
In : XIIIe Internat. Congress of Rheumatology, Kyoto,
Japan, september 30 - october 6, 1973 -
Amsterdam, Excerpta Medica, 1973.
- 25 - DRY J.
L'année thérapeutique. Traitement de la maladie péri-
odique par la Colchicine.
Rev. Prat. (PARIS), 1976, 26, n°5, 237-256
- 26 - EHRENFELD E.N., ELIAKIM M., RACHMILEVITZ M.
Recurrent Polyserositis (familial mediterranean fever,
Periodic disease). A report of fifty five cases.
Amer. J. Med., 1961, 31, 107
- 27 - EHRLICH G.E.
Letter : Palindromic Rheumatism
J. Bone Joint Surg. (Amer), 1974, 56, 1317-1318
- 28 - EISINGER J.B., LUCCIONI R., ACQUAVIVA P. et al
Maladie périodique et spondylarthrite ankylosante
Marseille Med., 1970, 107, 427-431

- 29 - ELIAKIM M., LICHT A.
Colchicine - Aspirin for recurrent polyseritis (familial mediterranean fever).
Lancet, 1973, 2, N° 7841, 1333
- 30 - EYLER W.R., NIXON R.X., PRIEST R.J.
Familial recurrent polyserositis
Amer. J. Roentgen., 1960, 84, 262-268
- 31 - FRANCON J.
Les manifestations articulaires de la maladie périodique (à propos d'un cas personnel).
Rhumatologie, 1960, 12, 32-35
- 32 - GILAT T., REVACH M., SOHAR E.
Deposition of amyloid in the gastro-intestinal tract.
Gut, 1969, 10, 98-104
- 33 - GODEAU P., HERREMAN G.
Maladie périodique
Encycl. Med. Chir., Paris, Glandes endocrines, 10-1974, 10750 A10.
- 34 - GOLDFINGER S.E.
Colchicine for familial mediterranean fever
New. Engl. J. Med., 1972, 287, 1302
- 35 - GOKSEL V., BANKMAN N.H.
La sérosité périodique (= maladie périodique) dans la population autochtone turque.
Rev. Med. Moyen Orient, 1963, 20, 497-503
- 36 - GOLDSTEIN R.C., SCHWABE A.D.
Colchicine for familial mediterranean fever
Ann. Intern. Med, 1974, 12, 515-518

- 37 - GROUT Françoise
Le traitement actuel de la maladie périodique
Thèse Med. Paris VII, 1975
- 38 - GUMPEL J.M.
Familial Mediterranean fever
Proc. Roy. Soc. Med., 1972, 65, 977-979
- 39 - HELLER H., GAFNI J., MICHAELI D., SHAHIN N., SOHAR E.,
EHRlich G. and al
The arthritis of familial mediterranean fever
Arthritis Rheum., 1966, 9, 1-17
- 40 - HERNESS M.D. and al
Articular damage in familial mediterranean fever
Report of four cases
J. Bone Joint Surg. (Am), 1975, 57, n°2, 265-267
- 41 - IDEE Serge
Les manifestations articulaires de la maladie périodique (à propos de l'atteinte des sacro-iliaques).
Thèse Med. Paris, 1963, n° 375
- 42 - ISEMEIN L.
Un cas de maladie périodique avec manifestations articulaires chroniques.
Marseille Med., 1964, 101, 705-707
- 43 - JANEWAY E.G., MOSENTHAL M.D.
Syndrome paroxystique inhabituel
Trans. Ass. Amer. Physicians, 1908, 503-518
- 44 - LAGRUE G.
La maladie amyloïde
Rev. Prat. (Paris), 1974, 24, n°21, 1873-1888

- 45 - LEJEUNE E., JEANNERET J.
Les monoarthrites de la spondylarthrite ankylosante
Rev. Rhum, 1972, 39, 823-828
- 46 - LEJEUNE E., DAUMONT A., DEPLANTE J.P.
Association maladie périodique et spondylarthrite
ankylosante
Nouv. Presse Med., 1976, 4, n°41, 2949-2950
- 47 - LIEVRE J.A., CAMUS J.P., BONToux D.
Les manifestations articulaires de la maladie périodique
Rev. Rhum., 1961, 28, n°9, 417-422
- 48 - LIEVRE J.A., CAMUS J.P., BONToux D.
Les signes articulaires de la maladie périodique
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1962, 113, 1170
- 49 - LOOP J.W., CLAWSON D.K.
Unusual arthropathy in periodic peritonitis
J. Amer. Med. Ass., 1965, 192, 1162
- 50 - MAKIN M., LEVIN S.
The articular manifestations of periodic disease
J. Bone Jt. Surg. (Am) 1965, 47, 1615-1619
- 51 - MAMOU H.
Etat actuel de la maladie périodique
Presse Med., 1970, 78, 727-728
- 52 - MAMOU H.
Maladie périodique et étiocholanolone
Presse Med., 1970, 78, 735-738
- 53 - MAMOU Jean-Elie
Maladie périodique et stéroïdes inflammatoires
Thèse Med. Paris, Bichat-Beaujon, 1972, n°55

- 54 - MAMOU H., MAMOU J.E., GROUT F.
Traitement de la maladie périodique par la colchicine
Nouv. Presse Med., 1976, 33, 2151-2152
- 55 - MEUNIER P., MAIGNAN E., BETUEL H.
Antigène HLA B27 dans la spondylarthrite ankylosante.
Différences selon l'ethnie.
Nouv. Presse Med., 1977, 6, n°1, 49-50
- 56 - MICHAELI D., PRAS M., ROZEN N.
Intestinal strangulation complicating familial mediterranean fever
Brit. Med. J., 1966, 2, 30
- 57 - MONNET P.
Première observation lyonnaise de maladie périodique
Bull. Soc. méd. Hôp. Lyon, 5-XII-1955
- 58 - MOURAD Ismat
Contribution à l'étude de la polysérite paroxystique familiale (PPF) au liban
Thèse Med. Toulouse, 1973
- 59 - NAFFAH J., BITAR E., NASR W., KHOURY K.
Etude générique de la polysérite paroxystique familiale (78 cas).
Nouv. Presse Med., 1975, 4, n°14, 1031-1033
- 60 - NILSSON S.E., FLODERVS S.
Nine cases of hereditary and non hereditary periodic diseases
Acta Med. Scand., 1964, 175, 341

- 61 - OZDEMIR A.I., SOKMEN C.
Familial mediterranean fever among the turkish people
Amer. J. Gastro ent., 1969, 51, 311-316
- 62 - OZER F. and al
Familial mediterranean fever in Turkey. A report of
twenty cases.
Am. J. Med., 1971, 50, 336-339
- 63 - PRAS M., SOHAR E., SNEH E., GAFNI J.
Les manifestations articulaires de la fièvre méditerranéenne familiale
In VIIe Congrès européen de Rhumatologie. Brighton,
1971, Abstract, 12-13
- 64 - RACHELEFSKY G., TERESAKY P.I., PARK M.S. and al
Strong association between B lymphocytes groupe 2
specifity and asthma.
Lancet, 1976, 2, 1442-1444
- 65 - REIMANN H.A.
Periodic Fever. An entity. A collection of 52 cases
Amer. J. Med. Sci., 1962, 243, 162
- 66 - REIMANN H.A.
Colchicine for periodic péritonitis
J. AM. Med. Ass., 1975, 231, 64-66
- 67 - ROBERT D'ESHOUGHES J.
Les quatre problèmes de la maladie périodique
Lille Med., 1965, 10, 637-643
- 68 - ROSAN J. Yves
Les ostéotomies vertébrales de la spondylarthrite ankylosante. A propos d'un cas.
Thèse Med. Lyon, 1969, n° 69

- 69 - SAPORTA L., BISSON M., SAIMOT G. et al
Maladie périodique et coxite (à propos de 3 observations).
Rev. Rhum., 1972, 39, 423-428
- 70 - SCHREFFLER D.C., DAVID C.S.
The H₂ major histocompatibility complex and the I
immune response region : genetic variation, function,
and organization.
Advances Immunol., 1975, 20, 125-95
- 71 - SCHWABE A.D., ROBERT S. PETERS.
Familial mediterranean fever in Armenians. Analysis
of 100 cases.
Medicine (Balt), 1974, 53, n°6, 453-462
- 72 - SEBAOUN J.
La maladie dite périodique. A propos de 3 observations
personnelles.
Thèse Med. Paris, 1954, 216 p.
- 73 - SEZE (S.de) et RYCKEWAERT A.
Spondylarthrite ankylosante. Maladie des os et
des articulations
731-57. Edt. Flammarion
- 74 - SHAHIN N., SOHAR E., DALITH F.
Roentgenologic findings in familial mediterranean fever
Amer. J. Roentgenol., 1960, 84, 269-274
- 75 - SIEGAL S.
Familial paroxysmal polyserositis. Analysis of fifty
cases.
Amer. J. Med., 1964, 36, 893

- 76 - SIGUIER F.
La maladie dite périodique
In "maladies vedettes, maladies d'avenir"
Paris, 1957, éd. Masson et Cie, 279
- 77 - SIGUIER F., LEVY R., DORRA M.
La maladie périodique
Rev. Prat (Paris) 1966, 16, n°9, 1125-1143
- 78 - SOHAR E., GAFNI J., PRAS M., HELLER M.
Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases
and review of the litterature
Amer. J. Med. 1967, 43, 227-253
- 79 - STENKVIST B., WESTERMARK P., WIBBELL L.
Simple method of diagnostic screening for amyloïdosis
Ann. Rheum. dis., 1974, 33, 75-76
- 80 - STIN H., YAROM R., MAKIN M.
Synovitis of familial mediterranean fever. A histologic
and ultrastructural study.
Vischow Arch. A., Dtsch, 1975, 367, n° 4, 263-272
- 81 - SVEJGAARD A., JERSILD C., STAUB-NILSEN L. and al
HLA antigens and disease. Statistical and genetical
considerations.
Tissue antigens, 1974, 4, 95-105
- 82 - WELFING J., LEQUESNE M., CAROIT M. et al
Deux cas de maladie périodique avec coxite chronique
Rev. Rhum., 1968, 135, 608-610
- 83 - WELFING J.
Spondylarthrite ankylosante et antigène HLA 27
L'actualité rhumatologique présentée au praticien.
Paris 1974, éd. L'Expansion scientifique française, 39-40

84 - WERNET P.

Human IA. Type allo-antigens : methods of detection,
aspects of chemistry and biology, markers for diseasestates
Transplant. Rev., 1976, 30, 271-279

85 - WIENER A., ZIEVE I., FRIES J.

The inheritance of allergic diseases
Ann. Eugenics, 1936, 7, 141-159

TABLE DES MATIERES

- INTRODUCTION	p.1
- HISTORIQUE	p.2
- OBSERVATIONS :	
- personnelles	p.5
- de la littérature	p.25
- LA MALADIE PERIODIQUE :	
- Etiologie	p.42
- Symptômes :	
. début :	p.45
. état : - accès fébriles	p.46
- crises abdominales	p.46
- manifestations articulaires	p.47
- accès thoraciques	p.52
- autres manifestations	p.52
- splénomégalie, Signes oculaires	p.53
- Signes biologiques	p.53
- Evolution	p.54
- Physio-pathogénie	p.57
- Traitement	p.59
- LES ATTEINTES PELVIRACHIDIENNES ET LES SACRO-ILIITES ISOLEES :	
- Atteintes pelvirachidiennes	
. fréquence	p.65
. conditions d'apparition	p.65
. étude clinique	p.65
. étude biologique	p.68
. étude radiologique	p.70
. évolution et traitement	p.72
. diagnostic	p.76
- Sacro-iliites isolées	p.77
- PROBLEMES NOSOLOGIQUES ET ETIOPATHOGENIQUES	p.79
- Les diverses hypothèses	p.79
- Données de la littérature et données personnelles	p.80

. Enquêtes cliniques familiales	p.81
. Etude des antigènes HLA au cours de la maladie périodique (enquête personnelle)	p.82
. Conclusions	p.88
- CONCLUSIONS	p.90
- BIBLIOGRAPHIE	p.91
- TABLE DES MATIERES	

